



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

AMEBAS NA DOENÇA ORAL

Trabalho submetido por

João Vasco Severino Silvestre

para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2021



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

AMEBAS NA DOENÇA ORAL

Trabalho submetido por

João Vasco Severino Silvestre

para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2021

Agradecimentos

Bem, quem me conhece sabe a dificuldade que foi chegar aqui. Depois de inúmeros avanços e recuos e de muitas incertezas de que se era mesmo esta a minha vocação, depois de inseguranças e duvidar se algum dia seria capaz de chegar à última etapa deste curso, não deixa de ser um sentimento agri-doce porque sinto que o devia ter concluído muito antes da presente data, mas também me sinto orgulhoso por nunca ter desistido.

Os estágios que durante muito tempo foram como que Adamastores na minha mente, mas não o foram de todo na vida real. Foram experiências enriquecedoras e tenho muito a agradecer à minha orientadora de estágio da farmácia Moderna do Laranjeiro, Prof.^a Dr.^a Elizabete Faria pela ajuda e confiança que demonstrou em mim, tanto que, depois da conclusão dos estágios me contractou como farmacêutico estagiário o que foi muito importante para o meu crescimento profissional. Agradeço também à restante equipa da farmácia, em especial à Dr.^a Marina Abrantes, assim como, à equipa de farmácia do Hospital Garcia de Horta, em particular ao Dr. Armando Alcobia.

Aos meus Pais, Fátima e João, que sempre me ajudaram e disponibilizaram todos os recursos disponíveis e que sempre acreditaram e me apoiaram, o meu obrigado.

À minha namorada, Ana, que também nunca me deixou cair e sempre me incentivou, deu força, me aturou e compreendeu durante alguns momentos mais difíceis ao longo dos últimos anos o meu agradecimento sincero e espero que possa retribuir durante os anos vindouros.

À minha filha Maria Francisca, que amo do fundo do coração, e que soube da sua vinda para este mundo, durante estágio hospitalar, o meu obrigado por fazeres parte da minha vida e espero estar sempre à altura de te apoiar em tudo o que precisares.

Aos meus amigos e colegas que também contribuíram para que chegasse a esta etapa o meu sincero obrigado.

A todos os docentes do IUEM que me passaram conhecimentos e valores importantes para profissão farmacêutica, assim como, me fizeram interessar mais pela mesma o meu obrigado. Espero poder desempenhar a profissão bem e com o profissionalismo que a mesma merece.

E por fim à minha querida Avó, Vitória, falecida em Janeiro do presente ano, que tenho a certeza que tinha gostado de me ver concluir o curso, assim como ver a sua bisneta crescer, agradeço o amor incondicional que sempre demonstrou por mim e mostrou valores como a bondade e o amor pelo próximo, obrigado por tudo.

Resumo

As doenças orais afetam mais de 3.5 bilhões de pessoas a nível mundial. Desta forma é essencial que as políticas de saúde pública evoluam no sentido de reduzir o seu impacto na vida dos indivíduos. As doenças orais podem ser definidas como a presença de dores na boca e no rosto, bem como de qualquer outra doença ou dificuldade que impossibilite o indivíduo de mastigar, morder, sorrir ou falar no seu dia a dia. De entre as doenças orais mais comuns podemos citar as cáries dentárias, a gengivite e a periodontite.

Esta revisão literária foi elaborada no sentido de perceber quais as razões para o desenvolvimento de doença oral, se tem existido avanços ou recuos das prevalências das doenças orais mais comuns no mundo e também qual o papel que as Amebas podem ter no surgimento das mesmas. Foi realizada a pesquisa de artigos científicos nas bases de dados Pubmed e ScienceDirect.

A literatura demonstra que a principal causa que está associada ao desenvolvimento de doenças orais é o aumento da placa bacteriana, sendo que usualmente, a mesma está relacionada com a falta de cuidados de higiene oral dos indivíduos. Outro aspeto relevante diz respeito à identificação de maiores quantidades de amebas na boca de pacientes com doenças orais como, por exemplo, a periodontite. Alguns estudos apontam que as amebas apresentam um papel relevante nas doenças orais. Desta forma é importante estudar o impacto das amebas nas doenças orais, de modo a descobrir tratamentos, preventivos ou curativos, eficazes que promovam o equilíbrio do ambiente oral.

Palavras-chave: Doença oral, amebas, *Entamoeba gingivalis*, periodontite, tratamento, higiene oral

Abstract

Oral diseases affect more than 3.5 billion people worldwide. Thus, public health policies must be developed to reduce their impact on individual's lives. Oral diseases can be defined as the presence of pain in the mouth and face, as well as any other disease or difficulty that makes it impossible for the individual to chew, bite, smile, or talk on a daily basis. Among the most common diseases, we can refer dental caries, gingivitis and periodontitis.

This literature review was developed in order to understand the reasons of the development of oral disease, whether there have been advances or setbacks in the prevalence of the most common oral diseases in the world and also what role the Amebas can play in the emergence of the same oral diseases. Scientific articles were searched in Pubmed and ScienceDirect databases.

The literature shows that the main cause underlying the development of oral diseases is the increase of bacterial plaque, which is usually related to the individuals lack of oral hygiene care. Another relevant aspect concerns the identification of larger amounts of amoebas in the mouth of patients with oral diseases such as periodontitis. Some studies indicate that amoebas play an important role in oral diseases. Thus, it is important to study the impact of amoebas on oral diseases, in order to discover effective treatments, preventive or curative, that promote balance in the oral environment.

Keywords: Oral diseases, amoebas, *Entamoeba gingivalis*, periodontitis, treatment, oral care

Índice Geral

Resumo	1
Abstract	3
Índice de Figuras	6
Índice de Tabelas	7
Índice de Abreviaturas	8
1. Introdução	9
2. Enquadramento Teórico	11
2.1. Doença oral	11
2.1.1. Cáries dentárias	15
2.1.2. Gengivite	19
2.1.3. Periodontite	20
2.1.4. Cancro oral	29
3. Relação entre doenças Orais e Sistémicas	34
4. O que são Amebas	36
4.1. Tipos de Amebas	38
4.1.1. <i>Entamoeba Hystolytica</i>	38
4.1.2. <i>Entamoeba Gingivalis</i>	43
5. Conclusão	51
Referências Bibliográficas	53

Índice de Figuras

Figura 1 –	Estrutura e tecidos dentários	16
Figura 2 –	Exemplo de gengivite	19
Figura 3 –	Estágios da doença periodontal	22
Figura 4 –	Dente Normal vs Dente com Periodontite	22
Figura 5 –	Esquema de uma bolsa Periodontal	23
Figura 6 –	Exemplo de Periodontite	24
Figura 7 –	Leucoplasia	29
Figura 8 –	Eritoplasia	30
Figura 9 –	Cancro Língua	31
Figura 10 –	Cancro do pavimento da boca	31
Figura 11 –	Cancro do lábio	31
Figura 12 –	Cancro das glândulas salivares	31
Figura 13 –	Cancro da gengiva	31
Figura 14 –	Exemplo de uma ameba	36
Figura 15 –	Cisto e trofozoíta da <i>Entamoeba histolytica</i>	39
Figura 16 –	Estrutura química do MTZ	40
Figura 17 –	Estrutura química da Cloroquina	41
Figura 18 –	<i>Entamoeba gingivalis</i>	43
Figura 19 –	<i>Entamoeba gingivalis</i> ingerindo uma célula	46
Figura 20 –	<i>E. gingivalis</i> após uso de soluções protozoonicidas	48

Índice de Tabelas

Tabela 1 –	Prevalência de doenças orais (número de casos por 100 mil habitantes) nos 4 continentes do mundo.	12
Tabela 2 –	Prevalência de doenças orais (número de casos por 100 mil habitantes) nas diferentes regiões europeias.	12
Tabela 3 –	Prevalência (número de casos por 100 mil habitantes) de cáries dentárias (dentição definitiva) para diferentes países do mundo em 2007, 2011, 2015 e 2019.	13
Tabela 4 –	Prevalência (número de casos por 100 mil habitantes) de cáries dentárias (dentição definitiva) para diferentes países do mundo em 2007, 2011, 2015 e 2019.	17
Tabela 5 –	Prevalência (número de casos por 100 mil habitantes) de doenças periodontais para diferentes países do mundo em 2007, 2011, 2015 e 2019.	26
Tabela 6 –	Prevalência (número de casos por 100 mil habitantes) de cancro dos lábios e da cavida oral para diferentes países do mundo em 2007, 2011, 2015 e 2019.	32
Tabela 7 –	Estudos sobre surtos de amebíase em seres humanos.	42
Tabela 8 –	Mortalidade (%) da <i>Entamoeba gingivalis</i> após o uso de elixires e soluções orais.	49

Índice de Abreviaturas

AR – Artrite Reumatóide

DGS – Direção Geral da Saúde

DM – Diabetes Melitus

EUA – Estados Unidos da América

GBD – Global Burden of Disease

MMP – Metaloproteinases de matriz

MTZ – Metronidazol

NCBI – National Center for Biology Information

PNPSO – Programa Nacional de Promoção da Saúde Oral

RORENO – Registo Oncológico Regional do Norte

SNS – Sistema Nacional de Saúde

WHO – World Health Organization

1. Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2020) a doença oral, que inclui cáries dentárias, periodontite, cancro oral, gengivite, entre outras, ocupa a quarta posição de tratamento mais dispendioso a nível mundial [Petersen et al., 2005; World Health Organization (WHO), 2020]. Em 2010, a Ordem dos Médicos Dentistas (2010) criticava o Ministério da saúde português, pois Portugal registava uma das taxas mais baixas de tratamento dentário na Europa. De acordo com este aspeto está Nunes e Nunes (2018), os quais referem que o Sistema Nacional de Saúde (SNS) nunca foi capaz de dar o devido enquadramento à medicina dentária, tendo esta, ficado fragilizada no SNS. Não existia um número suficiente de médicos dentistas, muito menos médicos dentistas inscritos numa carreira adequada para fazer face às necessidades de saúde oral da população portuguesa.

Até 2005 a maioria dos tratamentos dentários eram realizados no sector privado, pelo que apenas as famílias com capacidade económica poderiam aceder a tais serviços (Nunes & Nunes, 2018). No seguimento desta situação desenvolveu-se o Programa Nacional de Promoção da Saúde Oral (PNPSO), o qual permitiu que famílias mais desfavorecidas economicamente tivessem oportunidade de obter tratamento dentário (Despacho n.º 153/2005 de 5 de janeiro, p. 153).

O PNPSO constituiu um instrumento essencial da política de saúde, pois permitiu que crianças até aos 18 anos, grávidas seguidas em Centros de Saúde do SNS, idosos e indivíduos portadores de HIV tivessem acesso gratuito a tratamento dentário. Este programa permitiu promover hábitos de vida mais saudáveis e adequados relacionados com a higiene oral, prevenção da doença oral e melhoria da qualidade dos cuidados de saúde oral prestados. Atualmente o PNPSO para 2021-2025 mantém o foco na prevenção das doenças orais através da sensibilização para a higiene oral adequada, mas também na monitorização, avaliação, diagnóstico, tratamento, reabilitação oral (DGS, 2019).

Os resultados do III Estudo de Prevalência de Doenças Orais (DGS, 2015) revelam que apenas 53% das crianças com 6 anos escovavam os dentes pelo menos 2 vezes por dia; Já com 12 anos, apenas 69.6% dos adolescentes escovavam os dentes 2 vezes por dia e apenas 5.9% utilizava fio/fita dentário pelo menos 1 vez por dia; Aos 18

anos, apenas 78.2% dos jovens escovavam os dentes 2 vezes por dia e 6.4% utilizava fio/fita dentário pelo menos 1 vez por dia; entre os 35 aos 44 anos apenas 74.3% escovavam os dentes 2 vezes por dia e 14.8% utilizava fio/fita dentário 1 vez por dia; entre os 65 e os 74 anos, apenas 53.2% dos indivíduos escovavam os dentes pelo menos 2 vezes por dia e 3.8% utilizava fio/fita dentária pelo menos 1 vez por dia. Relativamente às dificuldades em comer devido a desconforto/problemas na boca, aos 12 anos 29.9% dos adolescentes revela que tal já aconteceu; já aos 18 anos, 37.2% dos inquiridos responderam afirmativamente; na faixa etária entre os 35 e s 44 anos 36.2% responderam afirmativamente e na faixa etária entre os 65 e os 74 anos 43.2% dos idosos revelaram que também já tinham tido problemas para comer devido a algum desconforto na boca. Estes dados demonstram a necessidade de continuar a apostar na prevenção das doenças orais, uma vez que ainda existe um número elevado de crianças e jovens sem hábitos adequados de higiene oral (DGS, 2015).

2. Enquadramento Teórico

2.1. Doença oral

A Organização Mundial de Saúde define saúde oral como “um estado livre de dores crónicas na boca e no rosto, de cancro oral e de garganta, de infeções e feridas orais, de doença periodontal, de cárie dentária, de perda dentária e outras doenças ou distúrbios que limitam a capacidade de um indivíduo morder, mastigar, sorrir, falar e bem-estar psicossocial” (WHO, 2020).

As doenças orais afetam quase 3.5 biliões de pessoas em todo o mundo [GBD (Global Burden of Disease), 2017] o que vem demonstrar a urgência de políticas de saúde oral não só em Portugal, mas a um nível global. A maioria das doenças e condições orais compartilham fatores de risco modificáveis com as principais doenças não transmissíveis (doenças cardiovasculares, cancro, doenças respiratórias crónicas e DM). Esses fatores de risco incluem o uso de tabaco, consumo de álcool e dietas pouco saudáveis com alto teor de açúcares, os quais estão subindo a nível global (WHO, 2020).

A segunda flora microbiana mais abundante depois da existente no trato gastrointestinal é na cavidade oral, onde existem boas condições para o desenvolvimento de diferentes microrganismos, que podem criar um biofilme que pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento de diferentes doenças. Sendo que não se conhece a importância de muitos deles ainda (Moroz et al., 2019).

Em Portugal as doenças orais correspondem ao sétimo lugar em termos dos problemas de saúde que mais causam incapacidade. De 2005 para 2016, o GBD revela que as doenças orais registaram um aumento percentual de 9.5% (GBD, 2019).

As prevalências das doenças orais revelam elevadas discrepâncias em todo o mundo (GBD, 2019). Segundo o GBD (2019), o continente europeu regista a maior prevalência de doenças orais, em 2019, isto é, 50293 novos casos por 100 mil habitantes. Em seguida surge o continente americano com 46281 casos prevalentes por 100 mil habitantes. O continente Asiático e Africano registam as menores prevalências

de doenças orais, 44034 e 44129 casos prevalentes por 100 mil habitantes, respetivamente (ver tabela 1). Estes valores podem ser explicados devido às desigualdades sociais existentes nestes países que originam iguais desigualdades no acesso a cuidados de saúde dentários.

Tabela 1. Prevalência de doenças orais (número de casos por 100 mil habitantes) nos 4 continentes do mundo. Fonte: GBD, 2019

Continentes	Europeu	Americano	Africano	Asiático
Nº de casos por 100 mil habitantes	50292.81	46280.65	44034.25	44129.14

Já em relação à Europa, verificamos segundo a tabela 2 que a Europa Central apresenta a maior prevalência de doenças orais, seguida da Europa de Leste. A Europa Ocidental revela ser a que apresenta a menor prevalência de doenças orais (GBD, 2019).

Tabela 2. Prevalência de doenças orais (número de casos por 100 mil habitantes) nas diferentes regiões europeias. Fonte: GBD, 2019

Regiões europeias	Europa Central	Europa de Leste	Europa Ocidental
Nº de casos por 100 mil habitantes	53316.12	51876.10	48113.99

Analisando a prevalência das doenças orais, em 2019, por país (tabela 3), pode constatar-se que a Croácia, Sérvia e Roménia apresentam as maiores prevalências da Europa, enquanto a Irlanda, o Reino Unido e a Espanha apresentam as menores prevalências de doenças orais neste mesmo continente. Já Portugal, apresenta uma prevalência de 46285 novos casos por 100 mil habitantes, apresentado a quarta menor prevalência da Europa (GBD, 2019).

Tabela 3. Prevalência (número de casos por 100 mil habitantes) de doenças orais para diferentes países do mundo em 2007, 2011, 2015 e 2019. Fonte: GBD (2019)

País/Ano	2007	2011	2015	2019
Irlanda	40249,48	39528,52	40372,87	40890,36
Reino Unido	40886,04	39748,14	42188,26	42073,17
Espanha	40557,74	40387,49	42188,26	43156,67
Portugal	44492,35	44104,42	45201,15	46284,63
Alemanha	51187,42	52852,27	52246,19	52892,40
Itália	46016,84	45631,99	47611,72	47823,15
Polónia	50287,64	50879,86	50339,33	50742,58
Bulgária	52939,99	52454,09	53167,05	53165,77
Croácia	57747,10	57440,01	58436,97	58189,17
República Checa	53399,07	53729,03	54275,64	54450,84
Roménia	55178,02	55517,29	55941,89	56203,16
Sérvia	64684,88	64370,22	63579,91	56030,52
Ucrânia	50254,71	50827,40	51267,57	51351,75
Áustria	46639,36	46383,20	47611,72	47560,04
Bélgica	48561,61	48998,52	49577,56	49508,53
Chipre	45930,97	46326,04	47011,58	47478,72
Finlândia	48691,30	49537,30	50765,64	50696,98

Amebas na doença oral

França	49992,46	49075,94	49791,37	50023,48
Grécia	49600,45	48825,79	49643,74	51678,55
Islândia	52409,25	52089,04	51539,62	51826,42
Israel	46764,22	47492,32	47739,78	47792,15
Luxemburgo	47475,85	47138,22	47929,85	48160,98
Noruega	49606,28	52619,74	52141,44	52874,75
Países Baixos	47035,24	46048,18	47597,02	47871,87
Rússia	51414,82	51734,81	51447,45	51798,83
EUA	37723,59	37448,01	41800,53	42125,11
Canadá	45694,52	46132,60	46223,68	46499,60
Índia	45229,18	45720,90	46505,74	45507,58
China	39118,68	39140,81	41380,23	42148,89
Brasil	42107,98	43011,60	43738,82	46119,40
México	44117,48	43832,30	44623,09	44610,61
Japão	46542,83	45573,25	46092,16	46795,21
Angola	42977,16	42819,95	42756,16	42919,78
Egipto	44318,36	44416,82	44534,45	44429,76

Podemos verificar, na maioria que não tem havido um contraste significativo entre os anos apresentados, o que sugere que novas medidas deviam ser implementadas. Uma das principais razões pode ser o facto de na grande maioria dos países os cuidados de higiene oral não estarem incluídos no Plano Nacional de Saúde dos mesmos (WHO, 2020).

Em seguida iremos falar de cada uma das doenças orais mais comuns. Iremos definir cada uma destas doenças, estudar as suas causas, sintomas e tratamentos, assim como analisar dados estatísticos de cada uma em diversos países do mundo.

2.1.1. Cáries dentárias

As cáries dentárias são a doença oral mais comum no mundo. Segundo Bernstein, Johnston Mackay e colaboradores (2019), as cáries afetam cerca de 2.3 biliões de adultos e 530 milhões de crianças em todo o mundo.

Segundo o GBD (2019) Portugal apresentava, em 2019, 26449 de casos de cáries por cada 100 mil habitantes, de cáries dentárias, isto é, uma das prevalências mais baixas da Europa. Todavia, existem outros países no mundo com prevalências mais baixas. É o caso dos Estados Unidos da América, Angola e México (tabela 4), por exemplo.

As cáries dentárias podem ser definidas como “uma doença mediada pela dieta, não transmissível, resultante da perda líquida de minerais nos tecidos duro do dente” (Watt et al., 2019). É a perda destes minerais nos tecidos duros que leva ao surgimento de cáries nos dentes. As causas desta doença são de âmbito multifatorial incluindo fatores biológicos, comportamentais, psicossociais e ambientais. Todavia, sabe-se que existem na boca mais de 800 espécies de bactérias. A ingestão regular de açúcares, ou um fluxo de saliva anormal podem promover a diminuição de pH do biofilme, que pode ser favorável para a proliferação de bactérias cariogénicas. O pH ácido da boca interage com estas bactérias levando, por vezes, à desmineralização da superfície do dente (perda de minerais). A ingestão frequente de açúcar, por exemplo, leva a alterações no equilíbrio precário da flora microbiana da boca, provocando um aumento de bactérias como o *Streptococcus mutans* e espécies de *Lactobacillus*. Os indivíduos devem, se

possível, evitar essa alteração do microbioma natural do biofilme, em vez de procurar tratar as suas consequências, restaurando cavidades (Marsh, 2010; Nascimento, 2019).

As cáries podem estar presentes em várias zonas da coroa do dente: superfícies de oclusão, superfícies interproximais (mesial e distal), as faces voltadas para as bochechas ou para os lábios (vestibular) e voltadas para a língua (lingual) e/ou numa porção da raiz do dente. As cáries podem também penetrar nas camadas internas do dente: esmalte, dentina e polpa. Podem assim, originar uma cavidade ou podem estar presentes sem causar uma cavidade visível (Machiulskiene et al., 2020).

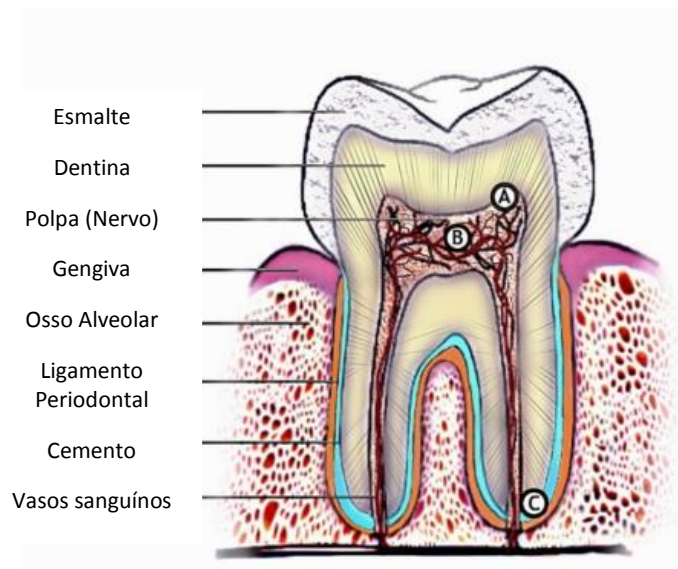


Figura 1- Estrutura e tecidos dentários. Adaptado de: Baranova et al., (2020)

Segundo diversos estudos, reduzir a quantidade de bebidas e comidas ricas em açúcar ajuda a combater o surgimento de cáries (Marshall, 2019).

De entre os vários tratamentos disponíveis salienta-se que cáries com cavidades abertas podem ser tratadas com solução de fluoreto de diamina de prata (Seifo et al., 2019). Já as cáries sem cavidade aberta dispõem de várias opções de tratamento como, por exemplo, selantes, verniz de fluoreto de sódio (NaF), gel de fluoreto de fosfato acidulado, entre outros (Slayton et al., 2018). Já os tratamentos restaurativos realizados por dentistas envolvem o uso de vários materiais cimentos dentários. (El-Mowafy et al., 2001).

Cáries dentárias

Tabela 4. Prevalência (número de casos por 100 mil habitantes) de cáries dentárias (dentição definitiva) para diferentes países do mundo em 2007, 2011, 2015 e 2019. Fonte: GBD (2019)

País/Ano	2007	2011	2015	2019
Irlanda	29210.16	29027.12	29220.81	29558.18
Reino Unido	27287.33	27568.21	28599.46	28785.15
Espanha	31383.04	31401.17	32439.73	32546.26
Portugal	26399.76	25893.66	25990.07	26449.40
Alemanha	31089.39	30401.76	30011.58	30188.02
Itália	28442.62	28243.20	28365.90	28418.34
Polónia	29101.28	28848.41	28599.46	28323.58
Bulgária	38171.48	37116.84	36709.36	36449.68
Croácia	40262.64	39757.61	39487.92	38911.79
República Checa	36788.38	36116.54	35597.97	35310.57
Roménia	41184.49	40380.04	39505.12	39287.52
Sérvia	51214.61	50424.66	50100.55	38983.44
Ucrânia	31798.98	31417.64	31156.27	30833.52
Áustria	28325.71	28383.01	28758.18	28379.10
Bélgica	26341.67	26132.91	26312.26	25902.39
Chipre	31617.54	31754.32	31994.56	31859.74

Amebas na doença oral

Finlândia	27064.10	28505.30	28541.02	28254.73
França	34590.67	34847.69	34812.16	34793.48
Grécia	25390.41	35027.89	35344.47	35797.35
Islândia	39703.20	39114.86	37974.21	37988.24
Israel	31548.15	31638.93	31695.58	31551.61
Luxemburgo	30650.39	30629.61	30801.50	30800.45
Noruega	30095.82	32559.86	32741.74	33209.50
Países Baixos	27516.24	27386.03	27663.41	27717.07
Rússia	33035.16	32290.06	31092.06	30895.75
EUA	22235.77	22394.82	22860.37	22877.96
Canadá	24058.07	24051.10	23882.71	23806.78
Índia	26626.78	26647.87	26602.47	26379.26
China	23827.20	23763.33	23547.96	23210.63
Brasil	22564.23	22955.74	22371.39	24060.10
México	22241.88	21691.51	21790.42	21648.75
Japão	25347.15	25270.55	24891.57	24847.91
Angola	22604.15	22174.45	22155.06	22551.44
Egipto	27914.37	27611.64	27228.27	27090.30

2.1.2. Gengivite

A gengivite consiste numa inflamação da gengiva normalmente causada por uma acumulação de placa bacteriana (Murakami et al., 2018). Todavia, a gengivite pode resultar também de distúrbios genéticos e de desenvolvimento, infeções (bacterianas, virais, fúngicas) doenças autoimunes e até neoplasias. As últimas causas são mais raras, embora possíveis. Quando a gengivite é causada por uma acumulação de placa bacteriana é definida como uma lesão inflamatória que resulta da interação entre as bactérias e a resposta imuno-inflamatória do indivíduo, que permanece contida na gengiva e não se estende à fixação periodontal (cimento, ligamento periodontal e osso alveolar) (Trombelli et al., 2018; Chapple et al., 2018).



Figura 2 - Exemplo de gengivite. Fonte: Laudenbach,& Kumar (2020)

Uma vez que esta inflamação permanece na gengiva e não se estende para outras zonas mais profundas do dente, esta é reversível através da redução dos níveis de placa bacteriana dentária nas gengivas. Para tal é necessária uma adequada higiene oral, nomeadamente a escovagem dos dentes com uma pasta rica em flúor, fio ou fita dentária pelo menos uma vez por dia e o uso de outros produtos ricos em flúor como elixires (Trombelli et al., 2018; Chapple et al., 2018).

Outro aspeto importante diz respeito aos fatores de agravamento da gengivite. De entre estes fatores podemos citar o tabagismo, a diabetes melitus (DM), fatores nutricionais, certos medicamentos e hormonas. Quando existem fatores de agravamento da gengivite (como os supracitados) é importante, para além de uma adequada higiene oral, controlar estes fatores (Laudenbach & Kumar, 2020).

De entre os sintomas de gengivite podemos citar os mais comuns nomeadamente: edema (inchaço da gengiva), eritema (vermelhidão) e dor. Quando existe a presença de eritema e edema é comum assistir-se a um sangramento da gengiva no momento da escovagem (Laudenbach & Kumar, 2020).

O tratamento da gengivite também pode envolver descamação, isto é, uma remoção de cálculos e placa por um dentista ou higienista oral. Os pacientes poderão também receber instruções sobre como realizar a higiene oral, as quais incluem técnicas de escovação, uso de fio ou fita dentária e uso de elixires (Worthington et al., 2019). Manter a higiene diária é essencial para a prevenção do surgimento de gengivite, uma vez que permite remover a placa bacteriana e regular o crescimento das bactérias em torno das gengivas e nas superfícies dos dentes (Ercoli & Caton, 2018; Chapple et al., 2015).

2.1.3. Periodontite

A periodontite resulta de uma gengivite sem tratamento. Dá-se o nome de periodontite a inflamação gengival que afeta não só a gengiva, mas também o tecido responsável pela fixação periodontal e/ou o osso alveolar e é caracterizada pela existência de placa bacteriana (Marsh & Bradshaw, 1995; Laudenbach & Kumar, 2020).

A placa bacteriana é a comunidade microbiana que se encontra na superfície do dente inserida numa matriz de polímeros de origem bacteriana e salivar. Quando a superfície de um dente é limpa, uma película condicionadora de proteínas e glicoproteínas é rapidamente adsorvida à superfície do dente. A formação da placa bacteriana envolve uma interação entre as primeiras bactérias a chegarem ao dente e esta película, que cobre o esmalte. Posteriormente, os colonizadores secundários aderem aos colonizadores iniciais que já se encontravam agregados (co-agregação) por meio de

interações moleculares específicas, como é o caso de interações proteína/proteína ou hidratos de carbono-proteína (lectina), e esse processo vai determinar o padrão de sucessão bacteriana. À medida que o biofilme bacteriano se desenvolve, o microbioma oral vai permitir a coexistência de espécies que seriam incompatíveis entre si em um ambiente homogéneo (Marsh & Bradshaw, 1995).

Segundo o GBD (2019), as doenças periodontais registam menores prevalências em países como a Irlanda, Espanha, Reino Unido e Egipto. Já a Alemanha, Noruega, Finlândia, Canadá e Bélgica registam as maiores prevalências de doenças periodontais (gingivite e periodontite). Relativamente a Portugal, podemos verificar que este apresenta uma prevalência de 15968 novos casos por 100 mil habitantes (ver tabela 5).

A etiologia da periodontite resulta então da interação entre as bactérias presente na boca e a inflamação que ocorre como resposta a essa quantidade descontrolada de bactérias, sendo agravada quando a higiene dentária é insuficiente (Pitts et al., 2017). Em mais pormenor, a periodontite surge após a exposição do periodonto à ação das bactérias aderidas à superfície dentária. Essas bactérias formam o biofilme dentário, que engloba várias espécies bacterianas que formam uma complexa rede na margem gengitiva e no interior do sulco gengitivo ou da bolsa periodontal, incluindo diferentes espécies de bactérias Gram-negativas anaeróbias típicas das doenças periodontais, as quais produzem proteases e produtos tóxicos bacterianos como enzimas, endotoxinas ou leucotoxinas agressoras dos tecidos periodontais que após libertação provocam ulceração dos tecidos adjacentes, facilitando o acesso dos microorganismos à corrente sanguínea. Estas modificações podem alterar o equilíbrio entre os microrganismos e o hospedeiro originando resposta inflamatória (Spolidorio et al., 2010).

De entre os fatores de agravamento da periodontite podemos citar a genética, o tabagismo, fatores ambientais e até mesmo doenças como a Diabetes Melitus (Pitts et al., 2017). Outros fatores ainda, tais como, défices nutricionais, osteoporose, medicamentos que causam crescimento gengival induzido por drogas (Bloqueadores dos canais de cálcio, fenitoína, ciclosporina) e fatores locais (deficiências anatómicas no osso alveolar) também podem contribuir para o agravamento da patologia (Pihlstrom et al., 2015).

A literatura revela que a maioria das periodontites podem ser classificadas como crônicas ou agressivas (Fine, Patil, & Loos, 2018), sendo que atualmente existe uma classificação da sua gravidade em estágios (I a IV) e grau (A-C) (Tonetti, Greenwell & Kornman, 2018). A classificação da periodontite nestes diferentes estágios ocorre através da avaliação de parâmetros clínicos como a perda de osso ou a velocidade de progressão da doença (Tonetti, Greenwell & Kornman, 2018).

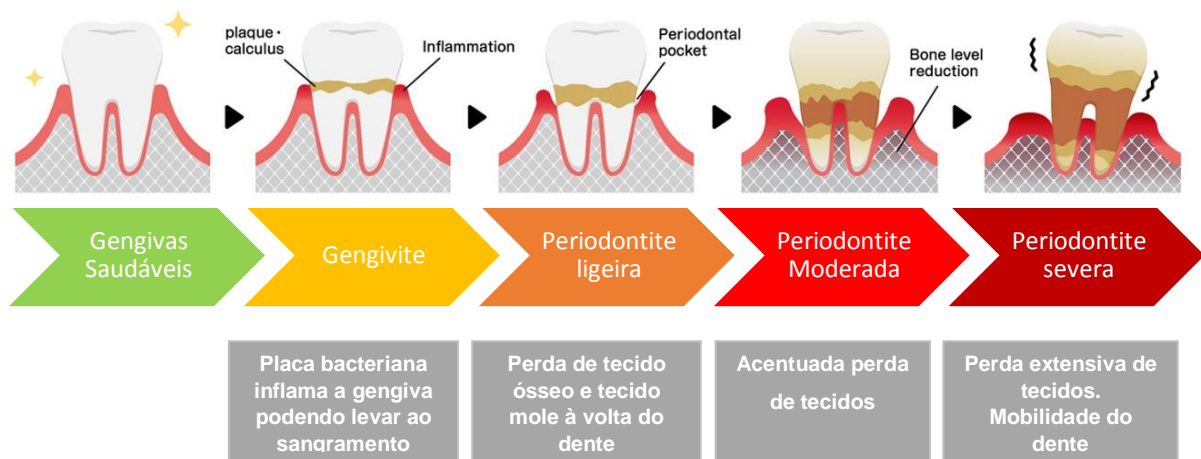


Figura 3 - Estágios da doença periodontal. Adaptado de: Dr Tom Wright (2021, n.p.)

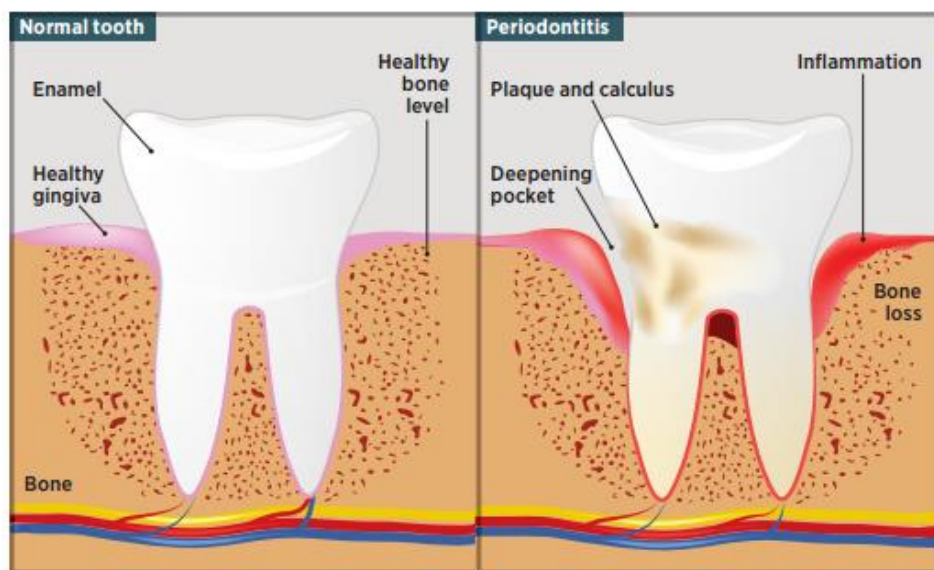


Figura 4- Dente Normal vs Dente com Periodontite. Fonte: Kane (2017)

Os primeiros sinais de periodontite incluem cálculos (tártaro), tecidos gengivais inflamados que podem sangrar durante a escovagem e desconforto ao mastigar (Laudenbach & Kumar, 2020). A destruição tecidual normal na periodontite resulta de um colapso das fibras de colagénio do ligamento periodontal, levando à formação de bolsas periodontais (espaço entre a superfície da raiz e gengiva), situadas entre a mucosa gengival e as raízes dos dentes. As bolsas vão aumentando de tamanho consoante o avançar da doença. Em gengivas saudáveis, a base da bolsa é coincidente com a CEJ (junção do esmalte da coroa com o cemento da raiz do dente). Para medir esse desfazamento pode-se colocar uma sonda como se pode ver na figura 5. (Preshaw, et al., 2012).

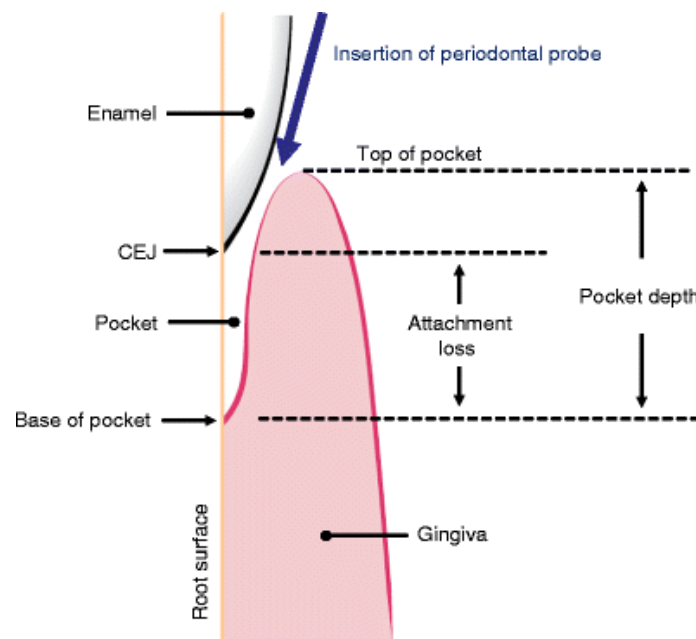


Figura 5 - Esquema de uma bolsa periodontal. Fonte: Preshaw et al., (2012)

Numa primeira fase a periodontite é normalmente assintomática, indolor e muitos indivíduos não sabem que têm a patologia até que começa a existir mobilidade do dente. (Preshaw et al., 2012). Essa ausência de dor, muitas vezes, leva a que os pacientes procurem tratamento tardiamente, sobretudo se não realizarem visitas de rotinas ao dentista (Laudenbach & Kumar, 2020). Em fases avançadas, pode resultar em edema e eritema gengival, sangramento gengival, recessão gengival, mobilidade do dente, supuração das bolsas periodontais ou mesmo perda do dente (Preshaw et al., 2012).



Figura 6 - Exemplo de periodontite. Fonte: Laudenbach, & Kumar (2020)

O tratamento da periodontite pode envolver abordagens não cirúrgicas e abordagem cirúrgicas. No primeiro caso utiliza-se raspagem e alisamento radicular através da utilização de instrumentos próprios (Laudenbach & Kumar, 2020). Como formas de complementar o tratamento não cirúrgico existem dispositivos não convencionais, que por não existirem dados consistentes sobre eficácia clínica e custo elevado, são pouco usados (lasers, terapia fotodinâmica e oxigénio hiperbárico). Outros pelo contrário, são vistos como auxiliares importantes na terapia mecânica, porque conseguem chegar a zonas de difícil acesso. É o caso dos antissépticos e antibióticos tópicos e sistémicos. Os antissépticos mais usados são a clorhexidina, hexetidina, o iodo, iodopovidona e peróxido de hidrogénio enquanto os antibióticos mais usados são azitromicina, ciprofloxacina, o MTZ (metronidazol), o MTZ+penicilina, a ciprofloxacina+MTZ (Sanz et al., 2012). Todavia, salienta-se mais uma vez que a higiene diária realizada pelo paciente é essencial para a prevenção da periodontite (Smiley et al., 2015).

Quando as abordagens não cirúrgicas não funcionam, deve-se recorrer a abordagens cirúrgicas, as quais são mais evasivas. Na abordagem cirúrgica ocorre a remoção de tecido gengival inflamado que prejudica o progresso do paciente. Também os diversos avanços científicos realizados na medicina dentária permitem alcançar a regeneração

periodontal através do uso de produtos biológicos e enxertos ósseos em alguns casos. (Laudenbach & Kumar, 2020; Farooqi, et al., 2015; Smiley et al., 2015).

Concluído, é fundamental que pacientes com periodontite mantenham visitas regulares ao dentista de modo a obter um tratamento adaptado às suas necessidades, onde a vigilância contínua e o tratamento adequado possa ser realizado, antes de ocorrer destruição das componentes do periodonto (Farooqi et al., 2015).

Tabela 5. Prevalência (número de casos por 100 mil habitantes) de doenças periodontais para diferentes países do mundo em 2007, 2011, 2015 e 2019. Fonte:GBD (2019)

País/Ano	2007	2011	2015	2019
Irlanda	3426.76	3590.34	3692.59	3917.83
Reino Unido	8449.07	8874.52	8270.33	8734.03
Espanha	4767.35	5482.92	5341.98	5744.82
Portugal	14369.45	15119.42	15433.70	15968.43
Alemanha	22043.81	26764.79	22763.01	23685.37
Itália	15026.19	15951.67	15402.66	15769.52
Polónia	14965.83	15659.22	18221.60	18770.58
Bulgária	10710.21	11582.88	11591.58	11945.28
Croácia	17582.55	18587.02	17786.66	18252.35
República Checa	14100.15	14730.79	14715.36	15159.85
Roménia	12611.41	13803.36	13993.81	14718.63
Sérvia	11841.81	12355.55	12712.71	13046.55
Ucrânia	15075.00	15292.20	15590.89	15931.00
Áustria	14934.62	15851.36	15298.22	15425.79
Bélgica	19998.65	20677.34	20379.17	20597.67
Chipre	12811.43	13242.51	13635.12	14151.21

		Periodontite		
Finlândia	20035.55	21022.83	19857.94	20012.20
França	12853.36	13817.73	13009.66	13349.92
Grécia	11339.19	13458.52	13235.68	13571.00
Islândia	13137.70	13427.68	13734.13	14230.91
Israel	10518.25	10758.98	11011.78	11218.93
Luxemburgo	15390.16	15737.40	15317.21	15651.34
Noruega	20449.03	19218.97	22700.23	20622.85
Países Baixos	13737.67	15117.61	14467.45	14578.51
Rússia	14996.54	15283.29	15588.91	15871.19
EUA	9342.05	8964.61	12644.77	12851.19
Canadá	19001.66	19542.46	20315.58	20592.42
Índia	13264.13	13520.67	15146.21	15897.27
China	11268.49	11023.87	14917.43	14738.08
Brasil	10195.21	12244.62	13180.81	13679.77
México	14787.75	15698.20	16372.82	16868.23
Japão	15709.22	17706.28	17741.99	19087.16
Angola	12270.09	12433.16	12599.524	12814.45
Egipto	8512.81	8811.55	9140.89	9517.28

2.1.4. Cancro Oral

O cancro oral é definido como o “conjunto de tumores malignos que afeta qualquer parte da cavidade oral, desde os lábios até à garganta” (OMD, 2018, n.p.). A Classificação Internacional de Doenças revela ainda que o cancro oral está associado a índices de mortalidade elevados, que estão sobretudo associados à realização de diagnósticos de forma tardia (OMD, 2018). Adicionalmente, outros fatores como a relutância em consultar um médico ou as dificuldades socioeconómicas podem agravar a realização de um diagnóstico precoce (Ho et al., 2012). Em termos de prevalência salienta-se que o cancro oral constitui o 6º cancro mais prevalente no mundo, representando cerca de 2 a 3% de todos os cancros existentes no mundo (Scheer et al., 2016). Em Portugal a taxa de incidência do cancro oral é de 24.6% no caso dos indivíduos do sexo masculino e de cerca 6.5% no caso do sexo feminino (RORENO, 2016).

De entre as causas para o desenvolvimento de cancro oral encontra-se o consumo de álcool, o tabaco, tipo de dieta e a exposição aos raios ultravioletas (Bagnardi et al., 2015; Gupta & Johson, 2014; Han et al., 2016; Koontongkaew, 2013; Rigel, 2008). O cancro oral ocorre maioritariamente nas células do epitélio e quase 9% são carcinomas de células escamosas (El-Naggar et al., 2017). No estado inicial o cancro oral pode não manifestar qualquer sintoma, ou surgir como uma irritação da mucosa oral. Por não apresentar sintomas, muitas vezes, os indivíduos só procuram os profissionais de saúde quando o cancro oral já se encontra numa fase mais avançada, nomeadamente quando aparece dor (Arnaoutakis et al., 2013).

Parecem existir dois tipos de lesões que são comuns e que podem dar origem a cancro oral: a leucoplasia (figura 7) e a eritoplasia (figura 8) (Van der Waal, 2009).



Figura 7 – Leucoplasia. Fonte: Neville, & Terry (2002)



Figura 8 – Eritoplasia. Fonte: Villa, Villa & Abati (2011)

A leucoplasia é caracterizada por uma placa branca que não desaparece com a raspagem realizada por um dentista (Van der Waal, 2009). Já a eritoplasia é caracterizada por lesões de cor avermelhada que podem ou não se manifestar na presença de outras lesões brancas (Van der Wall, 2009).

A fala, a produção de saliva, a mastigação e deglutição são os processos mais afetados pelo cancro oral. Em estados avançados pode-se mesmo observar desfiguração (Montoro et al., 2008).

Existem diversos tipos de cancro oral nomeadamente: cancro da língua, cancro do pavimento da boca, cancro do lábio, cancro das glândulas salivares e cancro da gengiva (Kirita & Omura, 2015).



Figura 9 - Cancro da língua. Fonte: Kirita & Omura (2015)



Figura 10 - Cancro do pavimento da boca. Fonte: Kirita & Omura (2015)



Figura 11 - Cancro da gengiva. Fonte: Kirita & Omura (2015)



Figura 12 - Cancro do lábio. Fonte: Kirita & Omura, (2015)



Figura 13 – Cancro das glândulas salivares. Fonte: Kirita & Omura (2015)

Como tratamento do cancro oral, podemos referir que os procedimentos mais comuns são a cirurgia, a quimioterapia, esvaziamento ganglionar e a radioterapia cervical (Liu et al., 2016; Santos & Teixeira, 2011; Moretti et al., 2011).

Segundo o GBD (2019), Portugal é o segundo país da Europa, em 2019, com maior prevalência de cancro dos lábios e da cavidade oral (66 casos por cada 100 mil habitantes). Portugal só é ultrapassado pela Espanha, a qual possui 80 casos por cada 100 mil habitantes, no mesmo ano. Os países com as menores prevalências encontram-se fora da Europa, nomeadamente o Egipto, Angola e o México (ver tabela 6).

Tabela 6. Prevalência (número de casos por 100 mil habitantes) de cancro dos lábios e da cavida oral para diferentes países do mundo em 2007, 2011, 2015 e 2019. Fonte: GBD (2019)

Pais/Ano	2007	2011	2015	2019
Irlanda	26.84	28.55	30.02	30.73
Reino Unido	47.05	50.01	54.24	54.71
Espanha	68.12	70.73	77.05	80.29
Portugal	55.31	61.91	62.2	66.32
Alemanha	39.27	40.84	41.67	41.06
Itália	29.80	29.09	30.46	30.38
Polónia	18.92	20.80	23.32	23.52
Bulgária	32.15	33.91	37.67	40.01
Croácia	46.4	47.54	47.80	47.05
República Checa	27.56	29.59	20.15	29.47
Roménia	29.54	34.02	37.73	40.01
Sérvia	22.99	25.4	27.39	27.68
Ucrânia	25.07	24.62	32.07	31.92
Áustria	31.83	33.83	34.69	33.13
Bélgica	46.09	49.58	51.82	49.45
Chipre	18.41	19.21	20.30	21.38

		Cancro oral		
Finlândia	29.31	32.6	34.92	34.97
França	60.36	55.37	52.19	51.12
Grécia	24.74	26.00	27.84	28.33
Islândia	27.51	27.14	28.88	30.96
Israel	11.63	12.57	12.84	12.94
Luxemburgo	43.69	41.05	37.15	35.83
Noruega	27.44	29.00	27.18	26.67
Países Baixos	34.49	37.36	38.32	39.20
Rússia	10.29	11.11	12.38	11.95
EUA	43.97	46.82	49.53	52.00
Canadá	28.37	26.46	26.74	29.26
Índia	16.53	18.29	20.39	23.56
China	7.24	9.93	11.22	12.50
Brasil	13.02	13.89	14.41	15.29
México	3.67	3.99	4.52	5.32
Japão	15.68	17.42	17.29	17.02
Angola	2.76	3.07	3.21	3.54
Egipto	1.96	2.15	2.19	2.45

3. Relação entre doenças Orais e Sistêmicas

Os focos de infecção na cavidade oral e a sua relação com a saúde geral do corpo humano são estudados há muito tempo entre os profissionais de saúde ao longo da história. O pai da medicina, Hipócrates, mencionava em 400 aC. ter curado pessoas com patologias crônicas através da extração de um dente infetado. (Stryjewska et al. 2019).

A boca, sendo considerada como o cruzamento entre odontologia e medicina contém algumas das mais variadas e vastas flora do corpo humano contendo mais de 500 espécies de bactérias, vírus, fungos e protozoários que já foram identificados na cavidade oral, sendo a principal porta de entrada para dois sistemas vitais para a função humana e fisiologia, os sistemas gastrointestinal e respiratório (Kane, 2017). Portanto, determinadas infecções na cavidade oral podem criar focos de infecção que podem afetar a saúde geral. (Dietrich et al., 2017)

Variados organismos existentes no microambiente da cavidade oral podem aderir aos dentes, ao sulco gengival, à língua e à mucosa oral. Quando um processo de doença local, sistêmico ou o uso de medicamentos altera esse padrão normal, organismos atípicos começam a predominar e alguns organismos de natureza benigna podem tornar-se patogênicos. O microambiente da cavidade oral pode também mudar de acordo com a idade do paciente, erupção ou perda de dentes ou outras condições ativas (como cáries ou doença periodontal). Mudanças sistêmicas, como gravidez ou ingestão de drogas, também podem alterar o número e a proporção da flora oral. Essas alterações da flora oral são devidas a alterações no fluxo e composição do fluido salivar e nos níveis e atividade das unidades de defesa como as imunoglobulinas ou citocinas na saliva. (Basavaraju et al., 2012).

O trauma causado ao tecido oral durante os diversos procedimentos odontológicos, como profilaxia periodontal, instrumentação do canal radicular além do ápice da raiz e extrações extra ou intra-alveolares de dentes podem produzir uma quebra de capilares localizados nas proximidades dos biofilmes de placa dentária. Devido à sua alta vascularização pode ficar aberta a porta para as bactérias entrarem na circulação sistêmica. Isso é mais evidente nos indivíduos com má higiene oral, que têm uma maior carga microbiana, podendo ocorrer disseminação bacteriana durante os procedimentos de manipulação oral (Forner et al., 2006). Essas bacteremias podem ter impacto

significativo na saúde do indivíduo e estarem associadas a condições crônicas como doenças cardiovasculares, DM, doenças renais, pulmonares ou mesmo complicações relacionadas à gravidez (Kane, 2017). Diretrizes universais de precaução foram desenvolvidas para prevenção e gestão da bacteremia de origem odontológica, defendendo especificamente o uso de antibióticos profiláticos aquando de certos procedimentos odontológicos (Ranjitkumar et al., 2017).

Ranjitkumar e colaboradores (2017), afirmam que nesta era da medicina baseada em dados e evidências, estudos indicam que a infecção oral é um possível fator causal que pode influenciar a progressão doenças sistêmicas. No entanto existe falta de evidência em termos estatísticos, possivelmente porque grande parte dos casos não são reportados. A bacteremia odontológica é uma provável causa de infecções sistêmicas, mas tais infecções podem, usualmente, resistir facilmente através dos mecanismos de defesa do corpo humano. Ainda assim é importante referir a importância de uma boa saúde oral e os riscos associados à saúde oral precária. Dentistas e médicos devem trabalhar juntos para fornecer cuidados de saúde abrangentes, reduzindo assim a morbidade e mortalidade associada com infecções orais.

4. O que são Amebas

Amebas são organismos unicelulares eucariontes do reino protista. São protozoários que se movem através pseudópodes, utilizando os mesmos na sua alimentação que ocorre por fagocitose. As amebas são comumente encontradas no solo, no ar e na água. Foi August Johann Rösel von Rosenhof, que registou a primeira Ameba em 1755, a qual era similar a uma *amoeba proteus* (figura 14) (Levine et al., 1980).

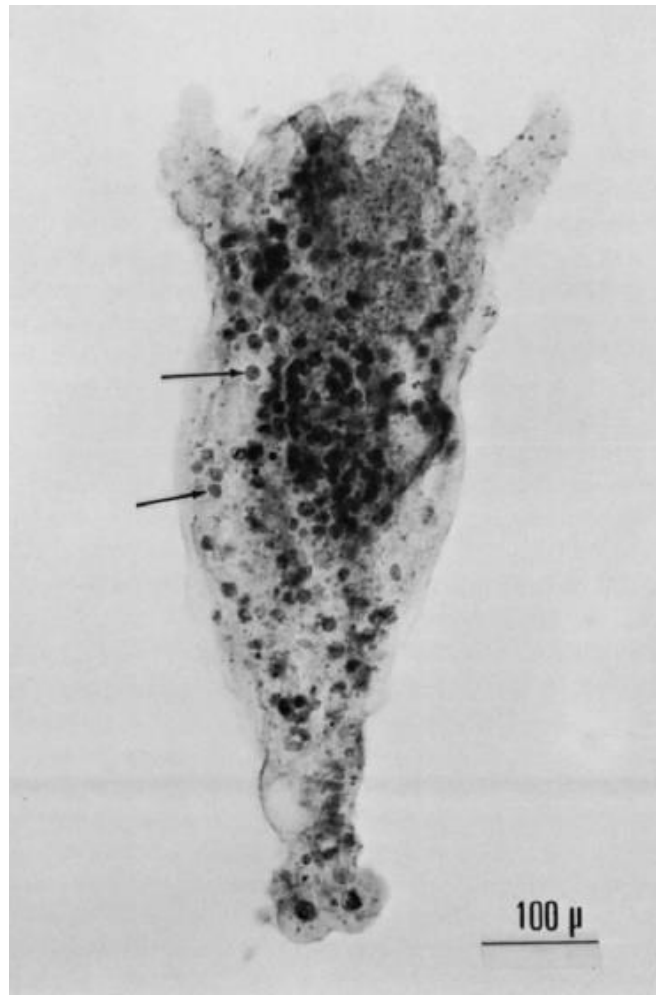


Figura 14 – Exemplo de uma ameba. Fonte: Jeon (1973).

As amebas foram classificadas como pertencentes ao Sub-Filo sarcodina, tendo em conta a sua morfologia. Posteriormente foram divididas em *Rhizopodea* e *Actinopodea*, dependendo este aspeto do tipo de pseudópodes (Levine et al., 1980). Existe uma grande diversidade de Amebas, sendo, a sua classificação difícil. *Amoebozoa* é o único grupo constituído exclusivamente por Amebas. Estima-se que só

neste grupo existam mais de 17 mil tipos de amebas. Todavia, as amebas também estão incluídas noutros grupos os quais não são apenas constituídos por amebas é o caso dos grupos *Rhizaria*, *Excavata*, *Heterokonta*, *Alveolata* e *Opisthokonta*, etc., (Adl et al., 2019; Adl et al., 2007; Kang et al., 2017). Em geral, as amebas alimentam-se de bactérias, algas, microorganismos flagelados e ciliados, variando a sua alimentação com os seus tamanhos.

As amebas são componentes essenciais dos ecossistemas aquáticos e terrestres e possuem um papel importante na dinâmica das comunidades microbianas, no ciclo de nutrientes e no fluxo de energia (Samba-Louaka et al., 2019). Porém, as amebas podem prejudicar a saúde humana, pois algumas são patogénicas e podem ser letais para o ser humano (Samba-Louaka et al., 2019; Strassmann & Shu, 2017; Thomas, & Ashbolt, 2011).

Nos últimos anos, a interação entre bactérias e amebas têm sido alvo de estudo. Muito antes das bactérias interagirem com humanos, interagiam sobretudo com amebas. Ao longo do tempo, as amebas desenvolveram vários mecanismos para identificar, encontrar, matar e digerir bactérias, mas também as bactérias desenvolveram formas de resistir à predação das amebas, infetando-as e consequentemente levando à sua morte (Strassmann & Shu, 2017).

Cui e colaboradores (2019) afirmam que a *Entamoeba dispar* é a mais prevalente em humanos (49.4%), seguida da *Entamoeba histolytica* (32.3%), *Entamoeba moshkovskii* (10.2%) e *Entamoeba gingivalis* (4.6%).

O papel das amebas nas doenças orais ainda é alvo de investigação, assistindo-se a dificuldades na identificação do seu impacto na saúde oral dos pacientes. No entanto dado que a *Entamoeba histolytica* é a espécie que apresenta maior patogenecidade e a *Entamoeba gingivalis* a mais relevante ao nível da saúde oral, serão essas que vamos abordar de seguida.

4.1. Tipos de Amebas

4.1.1. *Entamoeba Histolytica*

Taxonomia – Reino: Protista; Filo: *Sarcomastigophora*; Sub-Filo: *Sarcodina*
Classe: *Lobosa*; Ordem: *Amoebida*; Família: *Entamoebidae*; Género: *Entamoeba*;
Espécie: *histolytica*.

A Ameba *Entamoeba histolytica* causa uma doença designada de Amebíase. A *Entamoeba histolytica* é uma espécie de protozoário de 0 a 60 µm de comprimento que possui um ciclo de vida simples. (Kantor et al., 2018). A sua transmissão ocorre por via oral-fecal, geralmente por falta de higiene durante a preparação dos alimentos, através do uso de alimentos que tenham sido cultivados com o uso de estrume humano, assim como de práticas sexuais orais-anais. A disseminação é frequente em pessoas com sistema imunitário comprometido. A aglomeração e a falta de saneamento contribuem para sua prevalência na Ásia, África e América Latina. Cerca de 10% da população mundial está infectada, mas 90% das pessoas infectadas são assintomáticas. Dos cerca de 50 milhões de casos sintomáticos que ocorrem a cada ano, até 100.000 são fatais (Kucik et al., 2004).

Depois da malária, é provável que a *E. histolytica* seja a segunda causa de morte de protozoários no mundo e a quarta causa de morte por parasitas em crianças de países em desenvolvimento (Carrero et al., 2020; Lejune et al., 2009).

As duas formas do ciclo de vida da *Entamoeba histolytica* são: o cisto (forma parasitária), responsável pela contaminação e trofozoíta (forma vegetativa), responsável pelo aparecimento de doença (figura 15). Os cistos são esferas, com uma média, de 12 µm de diâmetro que têm um a quatro núcleos e podem ser transmitidos pela via oral-fecal por alimentos e água contaminados ou por práticas sexuais orais-anais. Os trofozoítos têm, em média, 25 µm de diâmetro, um único núcleo e pode conter eritrócitos do hospedeiro em vários estágios da digestão. Os cistos ingeridos eclodem e transformam-se em trofozoítos no intestino delgado seguindo pelo trato digestivo até o cólon. Os trofozoítos, por sua vez, podem tornar-se cistos novamente, através de divisão

binária, que são eliminados nas fezes e podem sobreviver durante semanas num ambiente húmido. No entanto, os trofozoítos também podem invadir a mucosa intestinal ou espalhar-se através da corrente sanguínea e atingir vários órgãos no corpo humano sendo o fígado o maior alvo da sua incidência. (Bonner et al., 2018; Kucik et al., 2004).

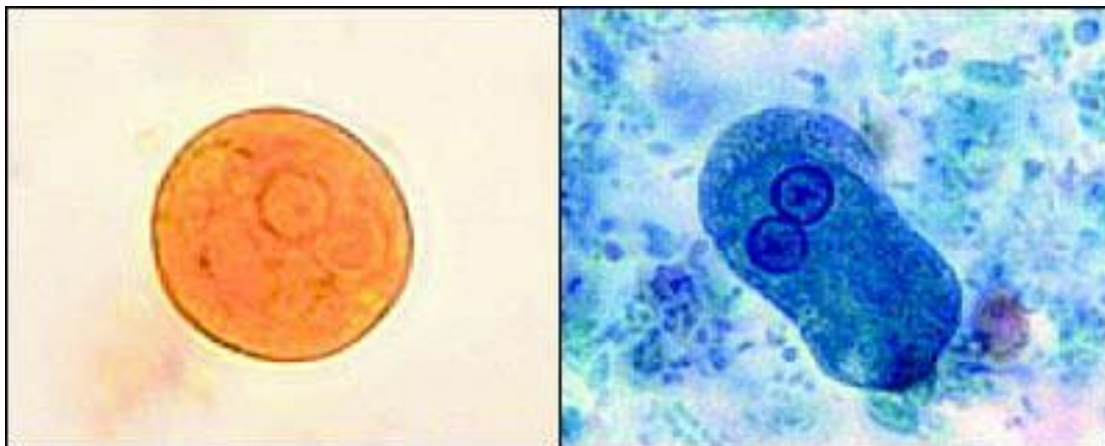


Figura 15 - Cisto (esquerda) e trofozoíta (direita) da *Entamoeba histolytica*. Fonte: CDC. Moore, Jr. and Mae Melvin (2021)

O mecanismo de ação da *Entamoeba histolytica* começa com a invasão da camada de muco que cobre o epitélio intestinal (Cornick et al., 2016). Desta forma ocorre contacto direto entre a ameba e as células do hospedeiro, sendo que a primeira vai provocar a apoptose das células epiteliais (Cornick et al., 2017). O corpo do hospedeiro começa a responder à ameaça originando uma infeção no local, a qual é caracterizada pela presença de neutrófilos (Yu & Chadee 1997; Mortimer et al., 2014). Ocorre então, o aumento da produção de MMPs (metaloproteinases de matriz) que quebram a matriz extracelular (Thibeaux et al., 2014). As MMPs são enzimas que degradam a maioria das proteínas da matriz extracelular durante a organogénese, crescimento e renovação do tecido normal. A expressão e a atividade das MMPs em tecidos adultos são normalmente muito baixas, mas ao aumentar significativamente podem levar à destruição indesejada de tecido celular (Sorsa et al., 2004).

Como consequência as bactérias e a *Entamoeba histolytica* são transportadas pela corrente sanguínea fazendo surgir danos nos tecidos dos intestinos delgado e grosso, assim como, em outros órgãos podendo configurar uma infeção sistémica (Thibeaux et al., 2014; Carrero et al., 2020). São vários os sintomas manifestados por indivíduos com amebíase: diarreia aguda, disenteria, infeção do fígado, febre, dor abdominal, entre outros (Nagaraja & Ankri, 2019; Li, J. et al., 2021).

De entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento de infecção por *Entamoeba histolytica* está a higiene inadequada e a ocupação agrícola (Mastsubayashi et al., 2018; Gebretsadik et al., 2020; Gupta et al., 2020).

Esta espécie de ameba existe no intestino humano, mas não é a única. Também a *Entamoeba dispar*, *Entamoeba moshkovskii*, *Entamoeba coli*, *Entamoeba hartmanni*, *Entamoeba polecki*, e *Entamoeba bangladeshi* estão presentes. No entanto a *Entamoeba histolytica* é a única patogénica. (Haque et al. 2002; Shirley et al. 2018; Cui et al., 2019; Ngoben et al., 2017). Cui e colaboradores (2019) afirmam que a *Entamoeba dispar* é a mais prevalente em humanos (49.4%), seguida da *Entamoeba histolytica* (32.3%), *Entamoeba moshkovskii* (10.2%) e *Entamoeba gingivalis* (4.6%).

Em termos de prevalência, Cui e colaboradores (2019) revelam que a infecção por *Entamoeba histolytica* em humanos é cerca 3.6% a nível mundial. Como podemos verificar na tabela 7, casos de amebíase têm sido relatados por todo o mundo (Li, Cui, Li & Zhang, 2021), embora sejam mais frequentes nos países em desenvolvimento. As amebíases registadas em países desenvolvidos resultam, sobretudo de viajantes que regressaram a casa de países onde a água ou a comida estava contaminada por amebas (Hemmati et al., 2015; Li et al., 2020) ou de contaminação de água nos países desenvolvidos devido a vazamentos de esgotos, (Nagaraja & Ankri, 2019; Barwick et al., 2002; Ximénez et al., 2009).

Já o tratamento da amebíase ocorre geralmente por meio do antiprotozoário que possui também atividade antibacteriana, Metronidazol (MTZ) ou através do antimalárico Cloroquina, que são prescritos de acordo com a gravidade da infecção (Martínez-Castillo et al., 2018)

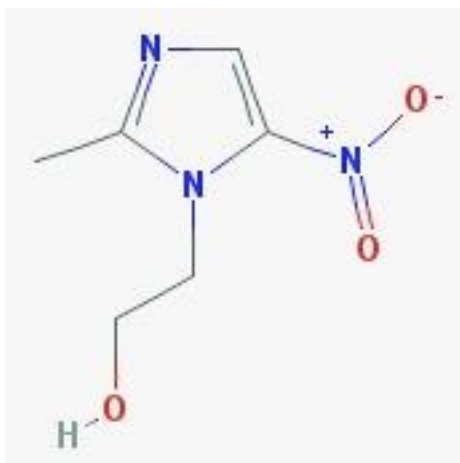


Figura 16 - Estrutura química do MTZ. Fonte: NCBI (2021)

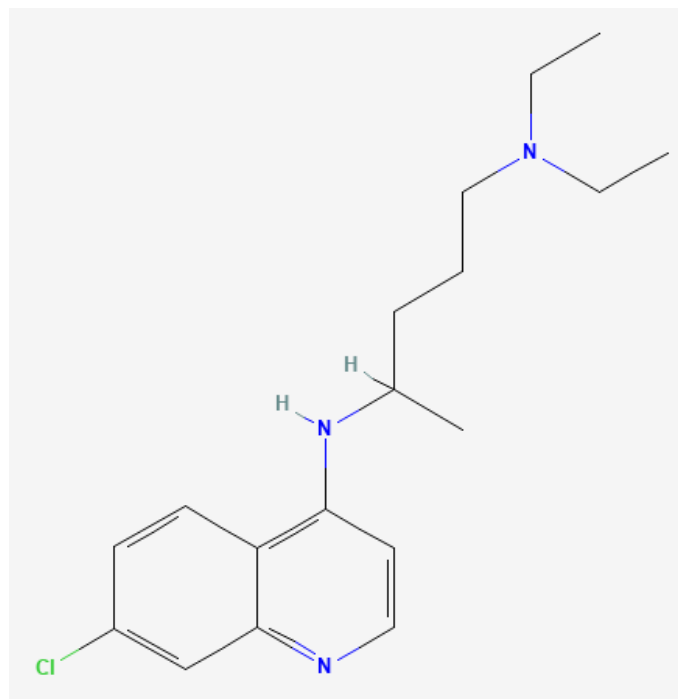


Figura 17 - Estrutura química da Cloroquina. Fonte: NCBI (2021)

A *E. histolytica* continua a ser um organismo patogénico importante em muitas populações do mundo e, embora tenha havido um progresso significativo no entendimento da doença, ainda existem grandes desafios na sua compreensão (Stauffer & Ravdin, 2003).

Dado os seus modos de propagação, podemos afirmar que uma melhor prevenção e controle da amebíase através da melhoria dos sistemas de purificação da água e das práticas de higiene pode diminuir a incidência da doença. (Li et al. 2021).

Tabela 7. Estudos sobre surtos de amebíase em seres humanos. Adaptado de: Li et al., (2021)

País	Casos	Ponto de origem	Referências
EUA, Chicago	1507	Rebentamento de esgoto que contaminou a água de hotéis	Markell, 1986
EUA, Indiana	52	Abastecimento de água de uma fábrica contaminada	Offutt et al., 1955
EUA, Indiana	31	Esgoto que contaminou o abastecimento de água	Brooke et al., 1955
EUA, Colorado	36	Contaminação de um instrumento de colonoscopia	Istre et al., 1982
África do Sul	9	-	Whittaker et al., 1994
Itália	17	Consumo de bebidas com gelo e gelados contaminados	De Lalla et al., 1992
China (Taiwan)	730	Contaminação de água devido a vazamento de esgoto	Chen et al., 2001
China (Taiwan)	140	Regresso de viagem de zonas endêmicas	Lai et al., 2000
Países Baixos	6	-	Vreden et al., 2000
Itália	6	Empregada doméstica de origem filipina	Gatti et al., 1995
Geórgia	177	Contaminação da água do município	Barwick et al., 2002
Japão	13	-	Abe et al., 1999
China	31	-	Mao et al., 2009

4.1.2. *Entamoeba Gingivalis*

Taxonomia – Reino: Protista; Filo: *Sarcomastigophora*; Sub-Filo: *Sarcodina*
Classe: *Lobozia*; Ordem: *Amoebida*; Família: *Entamoebidae*; Gênero: *Entamoeba*;
Espécie: *gingivalis*.

A Ameba *Entamoeba gingivalis* (figura 18) é a única espécie de ameba encontrada na boca humana existindo apenas na forma trofozoíta e pensa-se que o principal meio de transmissão seja através da saliva. Alguns autores consideram-na uma espécie patogénica, enquanto outros não. O seu funcionamento é semelhante ao da *Entamoeba histolytica*, isto é, provoca a destruição de tecido, neste caso, gengival. Esta espécie de ameba também foi encontrada no trato geniturinário de usuárias de dispositivos intrauterinos. O trofozoito é unicelular no qual se distinguem um ectoplasma externo claro e um endoplasma granular interno. Mede 5-35 µm, apresenta um o núcleo vesicular central com 2 a 4 µm e uma fina membrana nuclear, revestida por grânulos finos de cromatina agrupados na periferia. Tem um cariossoma central ou excêntrico. O endoplasma é granuloso e vacuolado e usualmente contém partículas de comida flutuantes. Os vacúolos alimentares contêm corpos escuros e arredondados, na sua maioria derivados de núcleos de células epiteliais degeneradas, linfócitos e ocasionalmente leucócitos. (Bao et al., 2020; Foda & El-Malky, 2012; Favoreto Junior & Machado 1995).



Figura 18- *Entamoeba gingivalis* Fonte: Burton et al., (2013)

A sobrevivência da maioria das espécies de Amebas é garantida pelo seu encistamento em resposta às mudanças ambientais, como foi falado no tópico da *E. histolytica*, permitindo a sobrevivência em ambientes expostos ao oxigénio, como fezes humanas. No entanto a *Entamoeba gingivalis* nunca foi observada na forma de cisto, existindo apenas na forma trofozoíta. É essencialmente observada em bolsas periodontais, sugerindo que baixos níveis de oxigénio são importantes para a sua sobrevivência, como acontece no caso da *E. histolytica*. A transmissão direta de trofozoítos da *E. gingivalis* para um novo hospedeiro implicaria que mesma fosse resistente ao oxigénio, o que levanta questões sobre como a *E. gingivalis* é transmitida na natureza e qual será o microambiente ou reservatório necessário para que o mesmo continue vivo. O seu ciclo de vida ainda não foi descoberto. (Bonner, M. et al., 2018).

Foi em 1849 que Gros descreveu a presença de Ameba *Entamoeba gingivalis* em Humanos (Gros, 1849). Embora este tipo de ameba tenha sido observado em pacientes com periodontite, a verdade é que durante muitos anos, o estabelecimento da relação causal entre a *E. gingivalis* e o desenvolvimento de periodontite não foi estudado. Apenas na década de 1980, com Lyons surgiu interesse em estudar este protozário, já que este autor verificou a presença desta ameba em bolsas periodontais. Lyons assumiu que a *E. gingivalis* era responsável pelo desenvolvimento da doença periodontal e como tal implementou um tratamento que incluía peróxido de oxigénio e MTZ (Lyons, 1989). Segundo Bonner e colaboradores (2013) este tratamento revela ser eficaz até aos dias de hoje.

Todavia, surgem na literatura estudos contraditórios (Kikuta, Yamamoto & Goto, 1996; Trim et al., 2011). Segundo Kikuta, Yamamoto e Goto (1996) a *Entamoeba gingivalis* encontra-se presente em apenas 6% dos casos de doença periodontal, ao contrário do que afirma Trim e colaboradores (2011), este protozário encontra-se presente em 69% das bolsas periodontais de pacientes com periodontite. Outros autores revelaram percentagens de 55% e 62% em pacientes com gengivite e periodontite, respectivamente (Feki & Molet, 1990; Linke et al., 1989).

Autores como Bonner e colaboradores (2014) propuseram novos instrumentos e procedimentos para conseguir identificar os tipos de amebas, uma vez que um microscópio não é suficiente para realizar tal identificação. As dificuldades em identificar o tipo de ameba presente, pode resultar em falsas conclusões sobre o seu

impacto na doença periodontal (Trim et al., 2011; Bonner et al., 2014). Segundo este autor (Bonner et al., 2014), raramente ocorre o aparecimento de *Entamoeba gingivalis* em pacientes saudáveis. Tal leva o autor a propor que a presença de menores percentagens de *E. gingivalis* em pacientes saudáveis pode demonstrar uma espécie de período de incubação da doença, ou seja, um estado prévio ao desenvolvimento de periodontite ou gengivite. Por outro lado, a interação com fatores ambientais e genéticos pode alterar a quantidade destas amebas. Por exemplo, os pacientes com doença oral podem melhorar os seus hábitos de higiene oral e, conseqüentemente promoverem uma redução destes protozóticos (Bonner et al., 2014; Anuar et al., 2013). Outros autores parecem concordar com Bonner e colaboradores (2014), os quais demonstram que pacientes com doenças periodontais apresentam um aumento da percentagem de *E. gingivalis* (Bao, Wiehe, Dommisch & Schaefer, 2020; Huang et al., 2021).

Desta forma, mais recentemente, Bonner, Fresno, Gironès, Guillén e Santi-Rocca (2018) procuraram clarificar o papel da *Entamoeba gingivalis* na periodontite. Estes autores defenderam a ideia de que a *E. gingivalis* pode permanecer nos sulcos periodontais até ocorrerem mudanças ambientais propícias ao desenvolvimento da periodontite.

De acordo com Bonner e colaboradores (2018) os processos de atuação da *Entamoeba gingivalis* permanecem desconhecidos. Todavia, sabe-se que a mesma se alimenta por fagocitose (figura 19). A *E. gingivalis* é capaz de ingerir uma ou mais células humanas (Bonner, Fresno, Gironès, Guillén & Santi-Rocca, 2018). Isto é corroborado por Jian e colaboradores, (2008) e Foda & El-Malky (2012), o qual descreveu que a *Entamoeba gingivalis* consegue fagocitar fragmentos nucleares de bactérias, de leucócitos e até de eritrócitos. Todos estes fragmentos já foram visualizados dentro de vacúolos alimentares da *E.gingivalis* (Jian et al., 2008; Foda & El-Malky, 2012). Koller e colaboradores (2020) parecem concordar com esta ideia ao afirmar que a *E. gingivalis* parece afetar as células do seu hospedeiro (ser humano) através de um processo de ingestão de neutrófilos e núcleos de células linfocíticas. Este autor refere que este processo se assemelha ao “mordiscar” provocando dano celular às células já que a ameba ingere partes vivas da mesma.

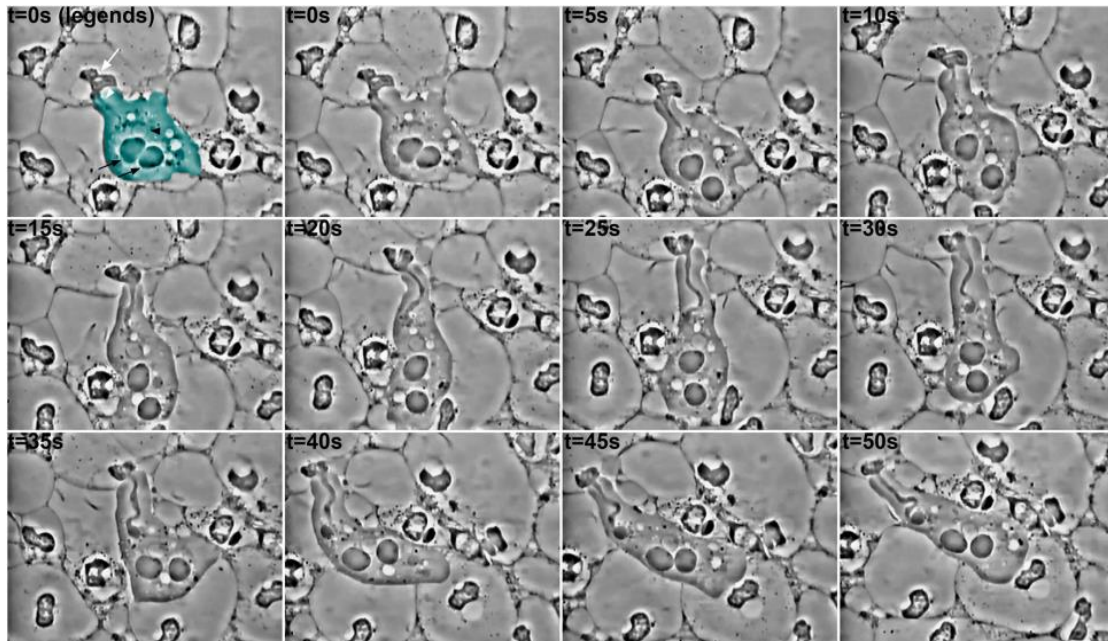


Figura 19 - *Entamoeba gingivalis* ingerindo uma célula. Fonte: Bonner et al., (2018)

Gabriela Garcia e colaboradores (2018) chegaram à conclusão que existiam duas espécies de protozoários na flora microbiana oral: *Trichomonas tenax* e *Entamoeba gingivalis*. E descobriram uma nova variante, que denominaram *E. gingivalis-ST2-kamaktli*. Neste estudo, tanto a *E. gingivalis*, assim como, a nova variante *E. gingivalis-ST2-kamaktli* foram detectados na cavidade oral de pessoas com periodonto saudável, indivíduos em tratamento ortodôntico e pacientes com doença periodontal. No grupo com periodonto saudável, a prevalência de *E. gingivalis-ST1* (variante original) foi de 48,6% e de *E. gingivalis-ST2-kamaktli* de 29,5%, com prevalência combinada de 54,3%. Nos pacientes em tratamento ortodôntico, 81,2% eram portadores das duas amebas, sendo 47,5% *E. gingivalis-ST1* e 73,8% *E. gingivalis-ST2-kamaktli*. Nos pacientes com doença periodontal, a prevalência de *E. gingivalis-ST1* foi de 57,8% e de *E. gingivalis-ST2-kamaktli* 50,0%, com uma prevalência combinada de 73,5%. Foram detectados, portanto, *E. gingivalis-ST1* e *E. gingivalis-ST2-kamaktli* em todos os três grupos. (Garcia et al., 2018).

Para Koller e colaboradores (2020) são as interações entre as amebas e as bactérias da cavidade oral que podem estar relacionadas e contribuir para a comunidade de microrganismos orais presentes em infecções endodônticas. À medida que as amebas interagem com as bactérias e vice-versa, surgem novos mecanismos de defesa. Assiste-

se a mudanças tanto nas amebas como nas bactérias (por exemplo, algumas desenvolvem cápsulas protetoras, outras desenvolvem cílios que as ajudam a movimentar mais rápido, etc.) e, deste modo, surgem mudanças ou desequilíbrios na flora microbiana da boca que podem criar um ambiente propício ao desenvolvimento de infecções como a periodontite. Apesar desta ideia, os autores (Koller et al., 2020) alertam para o fato de não existir investigação científica suficiente que permita sustentar tal ideia.

Já no caso de um estudo realizado por Bao, Wiehe, Dommisch e Schaefer (2020), na Universidade de Berlin, decidiram analisar a relação entre a *Entamoeba gingivalis* e o desenvolvimento de periodontite e comparar a sua virulência com a bactéria *Porphyromonas gingivalis* (bactéria anaeróbia presente na cavidade oral com grande capacidade de promover a reconfiguração do microbioma da cavidade oral sendo o responsável por doenças periodontais avançadas) e verificaram que através de coloração histoquímica do epitélio gengival inflamado, por periodontite crônica e generalizada, a presença de *E. gingivalis* e um conjunto de neutrófilos abundantes. Foi constatado que, ao romper a barreira epitelial, a *E. gingivalis* invadiu o tecido gengival, onde se moveu e se alimentou de células hospedeiras.

Com o objetivo de conhecer a prevalência de *E. gingivalis* foi usada uma amostra com 51 pacientes com periodontite e 107 voluntários sem doença periodontal que funcionaram como controlo. Foram feitas culturas de células do epitélio gengival e fibroblastos gengivais infectados pela *E. gingivalis* e *P. gingivalis* para determinar a expressão dos genes distintos, com potencial de estarem envolvidos na inflamação e destruição do tecido periodontal.

Nessa amostra, detectou-se a *E. gingivalis* em 77% das bolsas periodontais inflamadas, em 22% de locais saudáveis na cavidade bucal de pacientes com periodontite, e 15% das cavidades orais do grupo de controlo. Nas células do epitélio gengival, a infecção por *E. gingivalis* aumentou consideravelmente a expressão do gene MUC21 das mucinas da barreira epitelial e da interleucina 8, efeitos não observados na *P. gingivalis*. Do mesmo modo, nos fibroblastos gengivais, a *E. gingivalis* causou um aumento na expressão da MMP13 maior do que o observado com *P. gingivalis*. O contacto directo da *E. gingivalis* com o epitélio erradicou a proliferação de células epiteliais gengivais. (Bao et al., 2020).

A *E. gingivalis* mostrou que os seus mecanismos de invasão e destruição de tecidos são semelhantes aos da *E. histolytica*. Em conjunto com a colonização abundante de bolsas periodontais inflamadas e a resistência conhecida das espécies de *Entamoeba* a neutrófilos, AMPs (peptídeos antimicrobianos) e alguns antibióticos, levaram os investigadores a concluir que a *E. gingivalis* tem um potencial, até ao momento, subestimado como possível catalizador microbiano para formas agressivas de periodontite. (Bao et al., 2020). Tais conclusões dão alguma evidência de que é importante controlar a presença deste protozoário na cavidade bucal.

Para descobrir qual seria a melhor forma de tratamento para a *E. gingivalis*, foi realizado um estudo no qual foram experimentados 12 soluções diferentes de elixires orais, assim como, soluções de benzocaína a 2%, clorhexidina a 0,2% e uma solução contendo MTZ e foi observado quais teriam maior potencial protozoocida (ver tabela 8). É possível constatar que os colutórios orais têm ação antiprotozoária. A benzocaína, usada como anestésico local tem propriedades etiotrópicas que podem ser úteis para auxiliar no tratamento antiprotozoário e a clorexidina confirmou sua alta eficácia na extinção de protozoários potencialmente patogénicos, como é o caso da *E.gingivalis*. Podemos concluir que os colutórios orais são um complemento importante para outros procedimentos que visam manter uma boa higiene oral (Moroz et al., 2019).

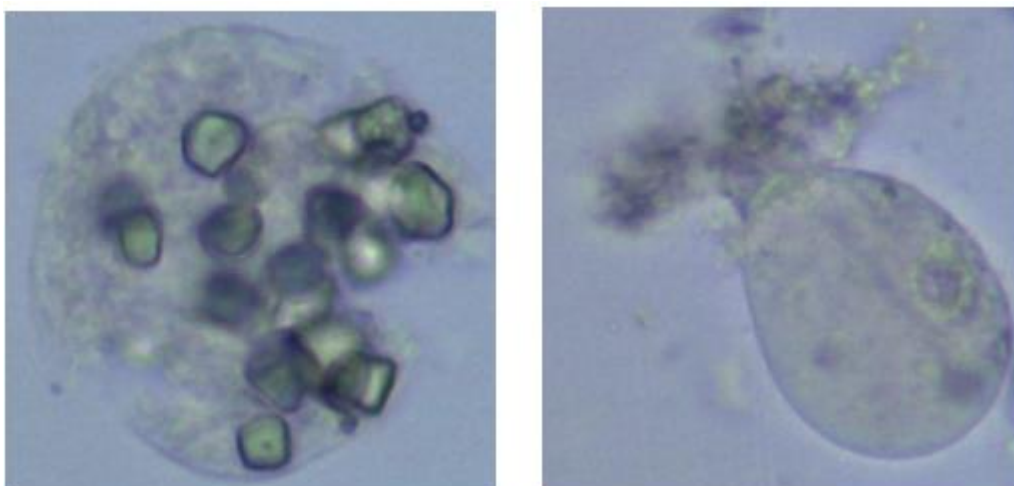


Figura 20 - *E. gingivalis* após uso de soluções protozoocida. Fonte: Moroz et al. (2019)

Solução	Nº*	Diluição							
		0**	1:1	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128
Clorohexidina 0.2%	1.	100	95	75	32	0	0	0	0
	2.	100	100	86	69	52	28	0	0
	3.	100	100	88	71	52	31	0	0
Listerine	1.	100	67	25	0	0	0	0	0
	2.	100	100	65	49	29	9	0	0
	3.	100	100	19	62	49	31	0	0
Oral-B	1.	100	70	32	0	0	0	0	0
	2.	100	100	91	70	29	7	0	0
	3.	100	100	90	72	58	28	0	0
Colgate	1.	92	58	24	0	0	0	0	0
	2.	100	100	71	48	19	5	0	0
	3.	100	100	74	55	20	7	0	0
Sylveco	1.	95	70	25	0	0	0	0	0
	2.	100	100	70	39	19	4	0	0
	3.	100	100	72	40	24	5	0	0
Corsodyl	1.	100	92	70	32	0	0	0	0
	2.	100	100	64	42	23	11	0	0
	3.	100	100	71	52	40	25	0	0
Curasept	1.	100	80	31	0	0	0	0	0
	2.	100	100	90	64	39	15	0	0
	3.	100	100	90	70	40	16	0	0
Octeniol	1.	100	72	28	0	0	0	0	0
	2.	100	100	89	68	39	18	0	0
	3.	100	100	90	70	40	20	0	0
Azulan	1.	100	90	60	30	0	0	0	0
	2.	100	100	79	46	24	6	0	0
	3.	100	100	80	50	28	5	0	0
Tintura de sálvia	1.	90	68	25	0	0	0	0	0
	2.	100	100	89	76	49	16	0	0
	3.	100	100	90	79	50	20	0	0
Dentosept	1.	100	100	82	70	28	0	0	0
	2.	100	100	100	82	37	6	0	0
	3.	100	100	100	85	40	7	0	0
Eludril	1.	100	90	62	27	0	0	0	0
	2.	100	100	88	65	26	1	0	0
	3.	100	100	90	68	27	5	0	0
Dentosept A	1.	100	100	85	70	31	0	0	0
	2.	100	100	95	80	63	33	0	0
	3.	100	100	99	90	74	60	0	0
Benzocaína 2%	1.	100	100	90	80	35	0	0	0
	2.	100	100	88	73	59	36	0	0
	3.	100	100	88	77	60	42	0	0
Metronidazol	1.	100	90	45	15	0	0	0	0
	2.	94	80	50	30	10	0	0	0
	3.	96	90	70	50	30	0	0	0

Tabela 8. Mortalidade (%) da *Entamoeba gingivalis* após o uso de elixires e soluções orais. Adaptado de: Moroz et al., (2019)

* Exameção 1 – depois de 1 min; 2 – depois de 10 min; 3 – depois de 30 min. ** 0 – sem diluição

Segundo Derikvand e colaboradores (2018) a *E. gingivalis*, para além do potencial patogénico supracitado ao nível da periodontite, tem também potencial para originar cáries, osteomielite ou mesmo infeções relacionadas com DIUs (dispositivo intrauterino).

Lavar a boca e escovar os dentes está substancialmente correlacionado com a prevalência de *E.gingivalis*, deve-se, portanto, promover bons hábitos de higiene oral, assim como visitas regulares ao dentista, de modo a prevenir infecções, seja da *E. gingivalis* ou outro microrganismo pertencente ao microbioma oral. (Derikvand et al., 2018).

5. Conclusão

As doenças orais envolvem um conjunto diversificado de patologias, onde se incluem as cáries dentárias, a gengivite, a periodontite e o cancro oral. Em todas as doenças orais (com exceção do cancro oral) podemos constatar que o desequilíbrio das bactérias e outros microrganismos presentes na boca, causam infeções e a destruição das estruturas e tecidos periodonticos. Entre estes microrganismos encontram-se as amebas. Todavia, o estudo das amebas e a sua relação com a doença oral ainda se revela recente e demonstra a existência de resultados contraditórios. Como tal, torna-se difícil compreender qual o verdadeiro impacto das amebas em doenças orais. De entre os estudos realizados a maioria procurar estabelecer uma relação entre as amebas, nomeadamente a *Entamoeba gingivalis* e a periodontite, sendo que as restantes doenças orais têm sido pouco estudadas.

Neste trabalho foi possível verificar que apesar das Amebas terem sido descobertas nos séculos XVIII e XIX, pouco se sabe acerca do seu impacto na saúde oral humana. Acredita-se que a *E. gingivalis* tenha um impacto negativo ao nível da periodontite e gengivite, porém ainda não se compreende, de forma clara, qual o papel deste protozoário na gengivite e periodontite. Possui um papel central? Ou será apenas um papel secundário que conjugado com outros fatores provoca doenças orais? Segundo alguns investigadores, tem um potencial subestimado como catalizador de doenças orais. Mas é essencial que os investigadores se debrucem sobre estas questões, procurando descortinar o mecanismo de ação e o impacto das amebas nas diferentes doenças orais.

Foi também relevante perceber o impacto que as doenças orais podem ter na saúde dos indivíduos e que as mesmas podem ser portas de entrada para outras patologias. Através dos dados recolhidos percebe-se que não tem havido recuos significativos nas prevalências das diferentes doenças orais. Assim, é importante pensar em novas estratégias, preventivas, sejam elas de divulgação de informação, de consciencialização ou mesmo legislativas de modo a que as pessoas possam ter acesso a melhores cuidados de saúde oral ou um mais fácil acesso aos mesmos. Por último, mas não menos importante, relembrar que a escovagem dos dentes assim como o uso de

elixires dentários são importantes factores protectores para impedir a proliferação de microrganismos como a *E. gingivalis* e complicações consequentes.

Referências Bibliográficas

- Adl, S. M., Bass, D., Lane, C. E., Lukeš, J., Schoch, C. L., Smirnov, A., ... Zhang, Q. (2018). Revisions to the Classification, Nomenclature, and Diversity of Eukaryotes. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, 66, 4-19. doi:10.1111/jeu.12691
- Adl, S. M., Leander, B. S., Simpson, A. G. B., Archibald, J. M., Anderson, O. R., Bass, D., ... Spiegel, F. (2007). Diversity, Nomenclature, and Taxonomy of Protists. *Systematic Biology*, 56(4), 684–689. doi:10.1080/10635150701494127
- Ali, I. K. M., Haque, R., Alam, F., Kabir, M., Siddique, A., & Petri, W. A. (2012). Evidence for a link between locus R-R sequence type and outcome of infection with *Entamoeba histolytica*. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(7), E235–E237. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03826.x
- Anuar T. S., Al-Mekhlafi H.M., Abdul Ghani M. K., Azreen S. N., Salleh F. M., Ghazali N., Bernadus M., Moktar N. (2013). Different clinical outcomes of *Entamoeba histolytica* in Malaysia: Does genetic diversity exist? *Korean Journal of Parasitology*, 51, 231–236. doi: 10.3347/kjp.2013.51.2.231
- Arnaoutakis, D., Bishop, J., Westra, W., & Califano, J. A. (2013). Recurrence patterns and management of oral cavity premalignant lesions. *Oral oncology*, 49(8), 814-817. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.04.008
- Bagnardi, V., Rota, M., Botteri, E., Tramacere, I., Islami, F., Fedirko, V., ... La Vecchia, C. (2014). Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose–response meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 112(3), 580–593. doi:10.1038/bjc.2014.579
- Bao, X., Wiehe, R., Dommisch, H., & Schaefer, A. S. (2020). *Entamoeba gingivalis* Causes Oral Inflammation and Tissue Destruction. *Journal of dental research*, 99(5), 561–567. <https://doi.org/10.1177/0022034520901738>

- Baranova, Juliana & Büchner, Dominik & Götz, Werner & Schulze, Margit & Tobiasch, Edda. (2020). Tooth Formation: Are the Hardest Tissues of Human Body Hard to Regenerate?. *International Journal of Molecular Sciences*. 21. 4031. doi: 10.3390/ijms21114031.
- Barwick, R. S., Uzicanin, A., Lareau, S., Malakmadze, N., Imnadze, P., Iosava, M., Ninashvili, N., Wilson, M., Hightower, A. W., Johnston, S., Bishop, H., Petri, W. A., Jr, & Juranek, D. D. (2002). Outbreak of amebiasis in Tbilisi, Republic of Georgia, 1998. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 67(6), 623–631. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2002.67.623>
- Basavaraju, A., Durga S, V., & Vanitha, B. (2012). Variations in the oral anaerobic microbial flora in relation to pregnancy. *Journal of clinical and diagnostic research* : *JCDR*, 6(9), 1489–1491. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2012/4609.2540>
- Bernstein, R. S., Johnston, B., Mackay, K., & Sanders, J. (2019). Implementation of a primary care physician-led Cavity Clinic using silver diamine fluoride. *Journal of public health dentistry*, 79(3), 193–197. <https://doi.org/10.1111/jphd.12331>
- Bonner, M., Amard, V., Bar-Pinatel, C., Charpentier, F., Chatard, J. M., Desmuyck, Y., Ihler, S., Rochet, J. P., Roux de La Tribouille, V., Saladin, L., Verdy, M., Gironès, N., Fresno, M., & Santi-Rocca, J. (2014). Detection of the amoeba *Entamoeba gingivalis* in periodontal pockets. *Parasite (Paris, France)*, 21, 30. <https://doi.org/10.1051/parasite/2014029>
- Bonner, M., Amard, V., Verdy, M., Amiot, P., Marty, M., Rochet, J. P., & Ihler, S. (2013). Traitement antiparasitaire des maladies parodontales et péri-implantites: suivi multicentrique à 12 mois. *Actualités odonto-stomatologiques*, (261), 22-28. doi:10.1051/aos/2013104
- Bonner, M., Fresno, M., Gironès, N., Guillén, N., & Santi-Rocca, J. (2018). Reassessing the Role of *Entamoeba gingivalis* in Periodontitis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 8, 379. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00379>

- Burton J. Bogitsh Phd, ... Thomas N. Oeltmann Phd, (2013). Visceral Protozoa I. *In Human Parasitology* (Fourth Edition), disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/entamoeba-gingivalis>
- Carrero, J. C., Contreras-Rojas, A., Sánchez-Hernández, B., Petrosyan, P., Bobes, R. J., Ortiz-Ortiz, L., & Laclette, J. P. (2010). Protection against murine intestinal amoebiasis induced by oral immunization with the 29 kDa antigen of *Entamoeba histolytica* and cholera toxin. *Experimental parasitology*, 126(3), 359–365. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2010.03.007>
- Carrero, J. C., Reyes-López, M., Serrano-Luna, J., Shibayama, M., Unzueta, J., León-Sicairos, N., & de la Garza, M. (2020). Intestinal amoebiasis: 160 years of its first detection and still remains as a health problem in developing countries. *International journal of medical microbiology : IJMM*, 310(1), 151358. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2019.151358>
- Center for Diseases Control and Prevention, CDC. (2021). Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/amebiasis/index.html>
- Chapple, I. L., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., ... & Yoshie, H. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, S74-S84. doi: 10.1002/JPER.17-0719.
- Chapple, I. L., Van der Weijden, F., Doerfer, C., Herrera, D., Shapira, L., Polak, D., Madianos, P., Louropoulou, A., Machtei, E., Donos, N., Greenwell, H., Van Winkelhoff, A. J., Eren Kuru, B., Arweiler, N., Teughels, W., Aimetti, M., Molina, A., Montero, E., & Graziani, F. (2015). Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *Journal of clinical periodontology*, 42 Suppl 16, S71–S76. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12366>
- Clark, C. G., & Diamond, L. S. (1997). Intraspecific variation and phylogenetic relationships in the genus *Entamoeba* as revealed by riboprinting. *The Journal of*

- eukaryotic microbiology*, 44(2), 142–154. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.1997.tb05951.x>
- Cornick, S., Moreau, F., & Chadee, K. (2016). Entamoeba histolytica Cysteine Proteinase 5 Evokes Mucin Exocytosis from Colonic Goblet Cells via $\alpha\beta 3$ Integrin. *PLoS pathogens*, 12(4), e1005579. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005579>
- Cornick, S., Moreau, F., Gaisano, H. Y., & Chadee, K. (2017). Entamoeba histolytica-Induced Mucin Exocytosis Is Mediated by VAMP8 and Is Critical in Mucosal Innate Host Defense. *mBio*, 8(5), e01323-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01323-17>
- Cui, Z., Li, J., Chen, Y., & Zhang, L. (2019). Molecular epidemiology, evolution, and phylogeny of Entamoeba spp. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 75, 104018. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.104018>
- Derikvand, N. Mahmoudvand, H. Sepahvand, A. Baharvand, P. Kiafar, M.M. Chiniforush, N. Ghasemi, S. (2018) Frequency and associated risk factors of Entamoeba gingivalis and Trichomonas tenax among patients with periodontitis in Western Iran. *Journal of Research in Medical and Dental Science* 6: 99-103.
- Direção Geral da Saúde (2015). III estudo Nacional de Prevalência das Doenças Orais 6, 12, 18, 35-44 e 65-74 anos, novembro de 2015, Lisboa. Disponível em: <http://academiadasaude.pt/wp-content/uploads/2018/03/estudo-nacional-de-preval%C3%Aancia-das-doen%C3%A7as-orais-2015.pdf>
- Direção Geral da Saúde (2019). Programa Nacional de promoção da saúde oral, Lisboa, Julho de 2019. Disponível em: <https://www.dgs.pt/documentos-em-discussao-publica/programa-nacional-de-promocao-da-saude-oral-2019-em-audicao-publica-ate-1-de-agosto-de-2019-pdf.aspx>
- Dietrich, T., Webb, I., Stenhouse, L., Pattni, A., Ready, D., Wanyonyi, K. L., White, S., & Gallagher, J. E. (2017). Evidence summary: the relationship between oral and

- cardiovascular disease. *British dental journal*, 222(5), 381–385.
<https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.224>
- El-Naggar, A. K., Chan, J. K., & Grandis, J. R. (2017). *WHO classification of head and neck tumours*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, p.347.
 World Health Organization classification of tumours.
- Ercoli, C., & Caton, J. G. (2018). Dental prostheses and tooth-related factors. *Journal of periodontology*, 89 Suppl 1, S223–S236. <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0569>
- Farooqi, O. A., Wehler, C. J., Gibson, G., Jurasic, M. M., & Jones, J. A. (2015). Appropriate Recall Interval for Periodontal Maintenance: A Systematic Review. *The journal of evidence-based dental practice*, 15(4), 171–181.
<https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2015.10.001>
- Favoreto Junior, S., & Machado, M. I. (1995). Estudos de frequência, morfologia e diagnóstico de Entamoeba gingivalis, Gros, 1849 [Incidence, morphology and diagnostic studies of Entamoeba gingivalis, Gros, 1849]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 28(4), 379–387. <https://doi.org/10.1590/s0037-86821995000400012>
- Feki, A., & Molet, B. (1990). Importance des protozoaires Trichomonas tenax et Entamoeba gingivalis dans la cavité buccale humaine [Importance of Trichomonas tenax and Entamoeba gingivalis protozoa in the human oral cavity]. *Revue d'odonto-stomatologie*, 19(1), 37–45.
- Fine, D. H., Patil, A. G., & Loos, B. G. (2018). Classification and diagnosis of aggressive periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 45 Suppl 20, S95–S111. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12942>
- Foda, A. A., & El-Malky, M. M. (2012). Prevalence of genital tract infection with Entamoeba gingivalis among copper T 380A intrauterine device users in Egypt. *Contraception*, 85(1), 108–112

- Forner, L., Larsen, T., Kilian, M., & Holmstrup, P. (2006). Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *Journal of clinical periodontology*, 33(6), 401–407. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00924.x>
- Garcia, G., Ramos, F., Maldonado, J., Fernandez, A., Yáñez, J., Hernandez, L., & Gaytán, P. (2018). Prevalence of two *Entamoeba gingivalis* ST1 and ST2-kamaktli subtypes in the human oral cavity under various conditions. *Parasitology research*, 117(9), 2941–2948. <https://doi.org/10.1007/s00436-018-5990-8>
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*, 392(10159), 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- GBD (2019). Institute for Health Metrics and Evaluation. Oral disorders [base de dados] <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.
- Gebretsadik, D., Tesfaye, M., Adamu, A., & Zewde, G. (2020). Prevalence of Intestinal Parasitic Infection and Its Associated Factors Among School Children in Two Primary Schools in Harbu Town, North East Ethiopia: Cross-Sectional Study. *Pediatric health, medicine and therapeutics*, 11, 179–188. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S252061>
- Gros, G. (1849). Fragments d'helminthologie et de physiologie microscopique. *Bulletin de la Société Impériale des Naturalistes de Moscou*, 22, 549–573.
- Gupta, B., & Johnson, N. W. (2014). Systematic review and meta-analysis of association of smokeless tobacco and of betel quid without tobacco with incidence of oral cancer in South Asia and the Pacific. *PloS one*, 9(11), e113385. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113385>

- Gupta, R., Rayamajhee, B., Sherchan, S. P., Rai, G., Mukhiya, R. K., Khanal, B., & Rai, S. K. (2020). Prevalence of intestinal parasitosis and associated risk factors among school children of Saptari district, Nepal: a cross-sectional study. *Tropical medicine and health*, 48, 73. <https://doi.org/10.1186/s41182-020-00261-4>
- Han, A. Y., Kuan, E. C., Mallen-St Clair, J., Alonso, J. E., Arshi, A., & St John, M. A. (2016). Epidemiology of Squamous Cell Carcinoma of the Lip in the United States: A Population-Based Cohort Analysis. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*, 142(12), 1216–1223. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2016.3455>
- Haque, R., Huston, C. D., Hughes, M., Houpt, E., & Petri, W. A., Jr (2003). Amebiasis. *The New England journal of medicine*, 348(16), 1565–1573. <https://doi.org/10.1056/NEJMra022710>
- Hemmati, A., Hooshmand, E., & Hosseini, M. J. (2015). Identification of Entamoeba histolytica by Molecular Method in Surface Water of Rasht City, Iran. *Iranian journal of public health*, 44(2), 238–243.
- Ho, M. W., Risk, J. M., Woolgar, J. A., Field, E. A., Field, J. K., Steele, J. C., Rajlawat, B. P., Triantafyllou, A., Rogers, S. N., Lowe, D., & Shaw, R. J. (2012). The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. *Oral oncology*, 48(10), 969–976. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.04.002>
- Huang, J., Ting, C., Chen, Y., Yuan K. & Lin, W. (2021). The first study to detect co-infection of Entamoeba gingivalis and periodontitis-associate bacteria in dental patients in Taiwan. *Short communication Journal of Microbiology, Immunology and infection*, 54: 745.747.
- Jian, B. O., Kolansky, A. S., Baloach, Z. W., & Gupta, P. K. (2008). Entamoeba gingivalis pulmonary abscess-diagnosed by fine needle aspiration. *Cytojournal*, 5(12), 1-4. .doi : 10.4103/1742-6413.43179

- Kane, S. F. (2017). The effects of oral health on systemic health. *General dentistry*, 65(6), 30–34.
- Kang, S., Tice, A. K., Spiegel, F. W., Silberman, J. D., Pánek, T., Čepička, I., ... & Brown, M. W. (2017). Between a pod and a hard test: the deep evolution of amoebae. *Molecular biology and evolution*, 34(9), 2258-2270.
- Kantor, M., Abrantes, A., Estevez, A., Schiller, A., Torrent, J., Gascon, J., ... & Ochner, C. (2018). Entamoeba histolytica: updates in clinical manifestation, pathogenesis, and vaccine development. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatolog*, 2018, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2018/4601420>.
- Kikuta, N., Yamamoto, A., & Goto, N. (1996). Detection and identification of Entamoeba gingivalis by specific amplification of rRNA gene. *Canadian journal of microbiology*, 42(12), 1248–1251. <https://doi.org/10.1139/m96-161>
- Kirita, T., & Omura, K. (Eds.). (2015). Oral Cancer: Diagnosis and Therapy: Springer-
doi: 10.1007/978-4-431-54938-3.
- Koller, G., Foschi, F., Mitchell, P., Witherden, E., Bruce, K., & Mannocci, F. (2020). Amoebae in Chronic, Polymicrobial Endodontic Infections Are Associated with Altered Microbial Communities of Increased Virulence. *Journal of clinical medicine*, 9(11), 3700. doi:10.3390/jcm9113700
- Koontongkaew, S. (2013). The tumor microenvironment contribution to development, growth, invasion and metastasis of head and neck squamous cell carcinomas. *Journal of Cancer*, 4(1), 66–83. <https://doi.org/10.7150/jca.5112>
- Kucik, C. J., Martin, G. L., & Sortor, B. V. (2004). Common intestinal parasites. *American family physician*, 69(5), 1161–1168.
- Jeon, K. (Ed.). (1973). *The biology of amoeba*. Elsevier.
- Laudenbach, J. M., & Kumar, S. S. (2020). Common Dental and Periodontal Diseases. *Dermatologic Clinics*, 38(4), 413-420. doi 10.1016/j.det.2020.05.002

- Levine, N. D., Corliss, J. O., Cox, F. E., Deroux, G., Grain, J., Honigberg, B. M., Leedale, G. F., Loeblich, A. R., 3rd, Lom, J., Lynn, D., Merinfeld, E. G., Page, F. C., Poljansky, G., Sprague, V., Vavra, J., & Wallace, F. G. (1980). A newly revised classification of the protozoa. *The Journal of protozoology*, 27(1), 37–58. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.1980.tb04228.x>
- Li, J., Cui, Z., Li, X., & Zhang, L. (2021). Review of zoonotic amebiasis: Epidemiology, clinical signs, diagnosis, treatment, prevention and control. *Research in veterinary science*, 136, 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.02.021>
- Li, J., Wang, Z., Karim, M. R., & Zhang, L. (2020). Detection of human intestinal protozoan parasites in vegetables and fruits: a review. *Parasites & vectors*, 13(1), 380. <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04255-3>
- Linke, H. A., Gannon, J. T., & Obin, J. N. (1989). Clinical survey of *Entamoeba gingivalis* by multiple sampling in patients with advanced periodontal disease. *International journal for parasitology*, 19(7), 803–808. [https://doi.org/10.1016/0020-7519\(89\)90069-6](https://doi.org/10.1016/0020-7519(89)90069-6)
- Liu, J. C., Sopka, D. S., Mehra, R., Lango, M. N., Fundakowski, C., Ridge, J. A., & Galloway, T. J. (2016). Early oral tongue cancer initially managed with surgery alone: Treatment of recurrence. *World journal of otorhinolaryngology - head and neck surgery*, 2(4), 193–197. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2016.03.001>
- Lyons, T., & Lyons, T. (1989). Introduction to protozoa and fungi in periodontal infections: a manual of microbiological diagnosis and nonsurgical treatment. *Ottawa, Canada*.
- Machiulskiene, V., Campus, G., Carvalho, J. C., Dige, I., Ekstrand, K. R., Jablonski-Momeni, A., Maltz, M., Manton, D. J., Martignon, S., Martinez-Mier, E. A., Pitts, N. B., Schulte, A. G., Splieth, C. H., Tenuta, L., Ferreira Zandona, A., & Nyvad, B. (2020). Terminology of Dental Caries and Dental Caries Management: Consensus Report of a Workshop Organized by ORCA and

- Cariology Research Group of IADR. *Caries research*, 54(1), 7–14.
<https://doi.org/10.1159/000503309>
- Marsh, P. D., & Bradshaw, D. J. (1995). Dental plaque as a biofilm. *Journal of industrial microbiology*, 15(3), 169–175. <https://doi.org/10.1007/BF01569822>
- Marsh P. D. (2010). Microbiology of dental plaque biofilms and their role in oral health and caries. *Dental clinics of North America*, 54(3), 441–454.
<https://doi.org/10.1016/j.cden.2010.03.002>
- Marshall, T. A. (2019). *Dietary Implications for Dental Caries*. *Dental Clinics of North America*. doi: 10.1016/j.cden.2019.06.005
- Martínez-Castillo, M., Pacheco-Yepez, J., Flores-Huerta, N., Guzmán-Téllez, P., Jarillo-Luna, R. A., Cárdenas-Jaramillo, L. M., Campos-Rodríguez, R., & Shibayama, M. (2018). Flavonoids as a Natural Treatment Against *Entamoeba histolytica*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 8, 209.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00209>
- Montoro, J. R. D. M. C., Hicz, H. A., Souza, L. D., Livingstone, D., Melo, D. H., Tiveron, R. C., & Mamede, R. C. M. (2008). Fatores prognósticos no carcinoma espinocelular de cavidade oral. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 74(6), 861-866. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992008000600008>
- Moretti, A., Vitullo, F., Augurio, A., Pacella, A., & Croce, A. (2011). Surgical management of lip cancer. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*, 31(1), 5–10.
- Moroz, J., Kurnatowska, A. J., & Kurnatowski, P. (2019). The in vitro activity of selected mouthrinses on the reference strains of *Trichomonas tenax* and *Entamoeba gingivalis*. *Annals of parasitology*, 65(3), 257–265.
<https://doi.org/10.17420/ap6503.208>

- Mortimer, L., Moreau, F., Cornick, S. *et al.* Gal-lectin-dependent contact activates the inflammasome by invasive *Entamoeba histolytica*. *Mucosal Immunol* **7**, 829–841 (2014). <https://doi.org/10.1038/mi.2013.100>
- Murakami S, , Mealey, BL, Mariotti, A, Chapple, ILC. Dental plaque–induced gingival conditions. *J Clin Periodontol*. 2018; 45(Suppl 20): S17–S27. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12937>
- Nagaraja, S., & Ankri, S. (2019). Target identification and intervention strategies against amebiasis. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*, *44*, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2019.04.003>
- Nascimento M. M. (2019). Approaches to Modulate Biofilm Ecology. *Dental clinics of North America*, *63*(4), 581–594. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2019.07.002>
- National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 2719, Chloroquine. Retrieved October 11, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chloroquine>.
- National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 2719, Chloroquine. Retrieved October 11, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chloroquine>.
- Neville, B. W., & Day, T. A. (2002). Oral cancer and precancerous lesions. *CA: a cancer journal for clinicians*, *52*(4), 195–215. <https://doi.org/10.3322/canjclin.52.4.195>
- Ngobeni, R., Samie, A., Moonah, S., Watanabe, K., Petri, W. A., Jr, & Gilchrist, C. (2017). Entamoeba Species in South Africa: Correlations With the Host Microbiome, Parasite Burdens, and First Description of Entamoeba bangladeshi Outside of Asia. *The Journal of infectious diseases*, *216*(12), 1592–1600. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix535>
- OMD. (2018). Cancro oral - Ordem dos Médicos Dentistas. Recuperado de <https://www.ond.pt/publico/cancro-oral/>

- Ordem dos Médicos Dentistas (2010). Eurobarómetro sobre saúde oral. Recuperado de: <http://www.ond.pt/noticias/2010/03/eurobarometro-saude-oral>
- Petersen, P. E., Bourgeois, D., Bratthall, D., Ogawa, H., Estupinan-Day, S., & Ndiaye, C. (2005). Oral health information systems - Towards measuring progress in oral health promotion and disease prevention. *Bulletin of the World Health Organization* 83, 686-93. Recuperado de <http://www.who.org/content/publications/WHO-Oral-Health-Surveys-Basic-Methods-5th-Edition-2013.pdf>
- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005;366(9499):1809-1820. doi:10.1016/S0140-6736(05)67728-8
- Pitts, N. B., Zero, D. T., Marsh, P. D., Ekstrand, K., Weintraub, J. A., Ramos-Gomez, F., ... Ismail, A. (2017). Dental caries. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17030. doi:10.1038/nrdp.2017.30
- Portugal. Despacho n.º 153/2005, de 5 de janeiro. Diário da República, 2.ª série; 153.
- Preshaw, P. M., Alba, A. L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K., & Taylor, R. (2012). Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*, 55(1), 21–31. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2342-y>
- Ranjitkumar, P., Shailesh, M. G., Amol, R. G., Monal, Y., Mugdha, M., Manoj, L., Sachin, S., Gargi, S., Shankargouda, P. Role of oral foci in systemic diseases: An update *International Journal of Contemporary Dental and Medical Reviews* (2017), Article ID 04011. doi: 10.15713/ins.ijcdmr.115
- Rigel, D. S. (2008). Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58(5), S129–S132. doi: 10.1016/j.jaad.2007.04.034
- RORENO. (2016). Registo Oncológico Nacional 2010. Porto, Portugal.

- Samba-Louaka, A., Delafont, V., Rodier, M.-H., Cateau, E., & Héchard, Y. (2019). *Free-living amoebae and squatters in the wild: ecological and molecular features*. *FEMS Microbiology Reviews*. doi:10.1093/femsre/fuz011
- Santos, L., & Teixeira, L. (2011). *Oncologia Oral*. Lisboa: Lidel.
- Sanz, I., Alonso, B., Carasol, M., Herrera, D., & Sanz, M. (2012). Nonsurgical Treatment of Periodontitis. *The Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 12(3), 76–86. [http://doi.org/10.1016/S1532-3382\(12\)70019-2](http://doi.org/10.1016/S1532-3382(12)70019-2)
- Scheer, M., Fuss, J., Derman, M. A., Kreppel, M., Neugebauer, J., Rothamel, D., Drebber, U., & Zoeller, J. E. (2016). Autofluorescence imaging in recurrent oral squamous cell carcinoma. *Oral and maxillofacial surgery*, 20(1), 27–33. <https://doi.org/10.1007/s10006-015-0520-7>
- Seifo, N., Cassie, H., Radford, J. R., & Innes, N. P. T. (2019). Silver diamine fluoride for managing carious lesions: an umbrella review. *BMC Oral Health*, 19(1). doi:10.1186/s12903-019-0830-5.
- Shirley, D.-A. T., Farr, L., Watanabe, K., & Moonah, S. (2018). A Review of the Global Burden, New Diagnostics, and Current Therapeutics for Amebiasis. *Open Forum Infectious Diseases*, 5(7). doi:10.1093/ofid/ofy161
- Slayton, R. L., Urquhart, O., Araujo, M. W. B., Fontana, M., Guzmán-Armstrong, S., Nascimento, M. M., ... Carrasco-Labra, A. (2018). Evidence-based clinical practice guideline on nonrestorative treatments for carious lesions. *The Journal of the American Dental Association*, 149(10), 837–849.e19. doi: 10.1016/j.adaj.2018.07.002
- Smiley, C. J., Tracy, S. L., Abt, E., Michalowicz, B. S., John, M. T., Gunsolley, J., ... Hanson, N. (2015). Evidence-based clinical practice guideline on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *The Journal of the American Dental Association*, 146(7), 525–535. doi: 10.1016/j.adaj.2015.01.026

- Spolidorio, M. G., Labruna, M. B., Machado, R. Z., Moraes-Filho, J., Zago, A. M., Donatele, D. M., Pinheiro, S. R., Silveira, I., Caliari, K. M., & Yoshinari, N. H. (2010). Survey for tick-borne zoonoses in the state of Espírito Santo, southeastern Brazil. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 83(1), 201–206. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0595>
- Sorsa, T., Tjäderhane, L., & Salo, T. (2004). Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral diseases*, 10(6), 311–318. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2004.01038.x>
- Stauffer, W., & Ravdin, J. I. (2003). Entamoeba histolytica: an update. *Current opinion in infectious diseases*, 16(5), 479–485. <https://doi.org/10.1097/00001432-200310000-00016>
- Strassmann, J. E., & Shu, L. (2017). Ancient bacteria-amoeba relationships and pathogenic animal bacteria. *PLoS biology*, 15(5), e2002460. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2002460>
- Stryjewska, K., Pytko-Polonczyk, J., Sagbraaten, M. S., Sagbraaten, S., & Stryjewski, P. J. (2019). Prevalence of bacterial and fungal infections the oral cavity in patients with acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 47(280), 123–127.
- Thibeaux, R., Avé, P., Bernier, M., Morcelet, M., Frileux, P., Guillén, N., & Labruyère, E. (2014). The parasite Entamoeba histolytica exploits the activities of human matrix metalloproteinases to invade colonic tissue. *Nature Communications*, 5(1). doi:10.1038/ncomms6142
- Thomas, J. M., & Ashbolt, N. J. (2011). Do Free-Living Amoebae in Treated Drinking Water Systems Present an Emerging Health Risk? *Environmental Science & Technology*, 45(3), 860–869. doi:10.1021/es102876y
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case

- definition. *Journal of Periodontology*, 89, S159–S172. doi:10.1002/jper.18-0006
- Trim, R. D., Skinner, M. A., Farone, M. B., DuBois, J. D., & Newsome, A. L. (2011). Use of PCR to detect *Entamoeba gingivalis* in diseased gingival pockets and demonstrate its absence in healthy gingival sites. *Parasitology Research*, 109(3), 857–864. doi:10.1007/s00436-011-2312-9.
- Trombelli, L., Farina, R., Silva, C. O., & Tatakis, D. N. (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *Journal of Periodontology*, 89, S46–S73. doi:10.1002/jper.17-0576
- Van der Waal I. (2009). Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral oncology*, 45(4-5), 317–323. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.05.016>
- Villa, A., Villa, C., & Abati, S. (2011). Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Australian dental journal*, 56(3), 253-256. doi: 10.1111/j.1834-7819.2011.01337.x
- Watt, R. G., Daly, B., Allison, P., Macpherson, L. M. D., Venturelli, R., Listl, S., ... Benzian, H. (2019). Ending the neglect of global oral health: time for radical action. *The Lancet*, 394(10194), 261–272. doi:10.1016/s0140-6736(19)31133-x
- World Health Organization (2020). Oral health. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>
- Worthington, H. V., MacDonald, L., Poklepovic Pericic, T., Sambunjak, D., Johnson, T. M., Imai, P., & Clarkson, J. E. (2019). Home use of interdental cleaning devices, in addition to toothbrushing, for preventing and controlling periodontal diseases and dental caries. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd012018.pub
- Ximénez, C., Morían, P., Rojas, L., Valadez, A., Gomez, A. (2009). Reassessment of the epidemiology of amebiasis: state of the art. *Infect. Genet. Evol.* 9, 1023–1032. Doi: 10.1016/j.meegid.2009.06.008

Yu, Y., & Chadee, K. (1997). *Entamoeba histolytica* stimulates interleukin 8 from human colonic epithelial cells without parasite-enterocyte contact. *Gastroenterology*, 112(5), 1536–1547. doi:10.1016/s0016-5085(97)70035-0